

Relatório de estágio: *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos na Clinical Research Unit da NOVA

Bruna Natividade Fernandes Pereira

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação
Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa
(Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e
Gestão da Informação | NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde
Pública | NOVA National School of Public Health)

Relatório de estágio: *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos na Clinical Research Unit da NOVA

Bruna Natividade Fernandes Pereira

Orientado pela Prof. Doutora Nélia Gouveia

Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL

Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação
Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa
(Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e
Gestão da Informação | NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde
Pública | NOVA National School of Public Health)

Resumo

Este relatório descreve o estágio curricular em *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos numa CTU, a NOVA Clinical Research Unit, no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica. Os principais objetivos foram: (i) compreender as diferentes fases do desenvolvimento de um estudo clínico; (ii) aprofundar os conhecimentos sobre o contacto entre o promotor e as Autoridades Competentes pela avaliação do estudo clínico; e (iii) aprender as tarefas de monitorização e coordenação de um estudo clínico. Neste relatório, inclui-se também um *overview* da investigação clínica e conceitos essenciais, bem como um plano de gestão do risco associado ao desenvolvimento deste estágio. Adicionalmente, é apresentada uma pesquisa bibliográfica sobre o tema “Implicações do Regulamento Geral de Proteção de Dados na Investigação Clínica”.

O presente relatório e respetivo estágio permitiram o desenvolvimento e consolidação de competências, profissionais e pessoais, essenciais para o trabalho em equipa e para a implementação e condução de um estudo clínico.

Palavras-chave: Investigação Clínica; Monitorização de Estudos Clínicos; Coordenação de Estudos Clínicos; CTU; Estágio

Abstract

This report describes the curricular internship in start-up, monitoring and coordination of clinical trials at a CTU, the NOVA Clinical Research Unit, in the scope of the Clinical Research Management master's degree. The main objectives were: (i) understand the different clinical studies' development phases; (ii) expand the knowledge about sponsor's contact with the Competent Authorities; and (iii) learn the clinical study's monitoring and coordination tasks. In this report, is also included an overview of clinical research and essential concepts, as well as a risk management plan for the development of this internship. Furthermore, a bibliographic research is presented on the topic "General Data Protection Regulation implications on Clinical Research".

The present report, and respective internship, allowed the development and strengthening of professional and personal skills essential to teamwork, and implementation and conduct of a clinical study.

Keywords: Clinical Research; Clinical Studies' Monitoring; Clinical Studies' Coordination; CTU; Internship

Agradecimentos

A toda a equipa da NOVA CRU, particularmente, à Maria Monteiro, à Doutora Joana Serra e à Doutora Sara Maia pelo conhecimento partilhado e todo o acompanhamento ao longo do estágio.

À minha orientadora de estágio, Professora Nélia Gouveia, pela sua disponibilidade e apoio ao longo do estágio e na elaboração deste relatório.

Aos meus colegas de curso, em especial, à Raquel Bárrios, à Joana Ferreira, à Jéssica Santos e à Helena Martins pelo apoio, pela amizade e por terem tornado este percurso inesquecível.

À minha família e amigos pelo apoio ao longo destes meses, especialmente, à minha mãe e ao meu irmão pelo suporte que têm sido durante o meu percurso e por tudo o que me proporcionaram.

Ao Francisco pelo suporte que me tem dado e por estar presente em todos os momentos.

Índice

Índice de tabelas	v
Índice de figuras	vii
Lista de abreviaturas	ix
Apresentação da estrutura do relatório	1
CAPÍTULO I.....	3
1. Objetivos do estágio	3
2. Investigação clínica – overview e conceitos fundamentais	5
3. Instituições acolhedoras	11
3.1. NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU)	11
3.2. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO).....	11
4. Descrição do Estágio	13
4.1. Processo de submissão e aprovação de estudos clínicos	14
4.1.1. Pedido de isenção do pagamento de taxas.....	15
4.1.2. Elaboração do dossiê de submissão para solicitação de aprovação ao Infarmed	17
4.1.3. Elaboração do dossiê de submissão para solicitação de parecer ético à CEIC.....	20
4.1.4. Elaboração do dossiê de submissão para solicitação de parecer ético à CES	23
4.1.5. Elaboração de notificações para o Infarmed e a CEIC.....	23
4.2. Monitorização de estudos clínicos.....	24
4.2.1. Elaboração de um plano de monitorização	24
4.2.2. Visitas de Início	26
4.2.3. Visitas de Monitorização.....	28
4.2.4. Visitas de Encerramento	34

4.2.5. Elaboração do Relatório da Visita	40
4.2.6. Gestão do Trial Master File	42
4.2.7. Comunicação com os promotores	43
4.3. Coordenação de estudos clínicos	43
4.3.1. Submissão de estudos clínicos à Comissão de Ética Local e ao Conselho de Administração.....	44
4.3.2. Acompanhamento de Visitas de Início	45
4.3.3. Organização e atualização de Dossiês dos Doentes	46
4.3.4. Organização e atualização do Dossiê do Investigador.....	47
4.3.5. Identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos.....	47
4.3.6. Acompanhamento diário das equipas de investigação.....	48
4.3.7. Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados.....	50
4.3.8. Gestão de amostras biológicas	50
4.3.9. Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	51
4.4. Sistema de Gestão da Qualidade.....	53
5. Plano de gestão do risco	55
6. Conclusões.....	59
CAPÍTULO II	63
1. Implicações do Regulamento sobre a Proteção de Dados Pessoais na Investigação Clínica	63
1.1. Dados pessoais.....	63
1.2. O tratamento de dados pessoais.....	64
1.3. O tratamento de dados pessoais em investigação clínica.....	66
1.3.1. Tratamento de dados pessoais relacionado com propósitos de segurança e fiabilidade	67

1.3.2. Tratamento de dados exclusivamente relacionados com atividades de investigação	67
1.4. Implicações do RGPD no Consentimento Informado	70
1.5. Direitos dos titulares dos dados	71
1.6. Implicações do RGPD nas responsabilidades do promotor	72
1.6.1. Procedimentos a adotar ao nível das instituições	73
1.6.2. Informações a fornecer aos participantes.....	74
1.6.3. Notificação de violações de segurança	75
Bibliografia.....	77
Anexo A – Matriz de classificação do risco	79
Anexo B – Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição Acolhedora	81
Anexo C – Parecer da Orientadora	83

Índice de tabelas

Tabela 1. Classificação de ensaios clínicos de acordo com os seus objetivos. (Adaptado) ⁴	6
Tabela 2. Áreas de investigação clínica em cada hospital do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental.....	12
Tabela 3. Caracterização do tipo de estudo e área terapêutica dos estudos clínicos acompanhados na NOVA CRU, no âmbito das atividades de start-up e de monitorização de estudos clínicos.....	13
Tabela 4. Caracterização do tipo de estudo e área terapêutica dos estudos clínicos acompanhados no CHLO, no âmbito das atividades de coordenação de estudos clínicos.....	14
Tabela 5. Síntese das atividades desenvolvidas no âmbito do processo de submissão e aprovação de estudos clínicos e o respetivo estudo acompanhado.	15
Tabela 6. Síntese das atividades desenvolvidas no âmbito da monitorização de estudos clínicos e o respetivo estudo acompanhado.	24
Tabela 7. Tarefas realizadas no âmbito da preparação de uma visita de início para cada estudo acompanhado, local onde a visita decorreu e indicação se foi, ou não, acompanhada a respetiva visita.	28
Tabela 8. Tarefas realizadas no âmbito da preparação, acompanhamento e seguimento de uma visita de monitorização para cada estudo acompanhado, local onde a visita decorreu e indicação se foi, ou não, acompanhada a respetiva visita.	32
Tabela 9. Tarefas realizadas no âmbito da preparação, acompanhamento e seguimento de uma visita de encerramento para cada estudo acompanhado, local onde a visita decorreu e indicação se foi, ou não, acompanhada a respetiva visita.	37
Tabela 10. Síntese das atividades desenvolvidas no âmbito de cada estudo acompanhado na coordenação de estudos clínicos.....	44

Tabela 11. Tarefas realizadas no âmbito do acompanhamento de participantes durante a visita do respetivo estudo.....	48
Tabela 12. Riscos identificados para o desenvolvimento do estágio em monitorização e coordenação de estudos clínicos, por categorias, bem como as respetivas estratégias de mitigação. Classificação do efeito positivo ou negativo de cada risco no projeto, probabilidade de acontecimento (entre 1 e 4), severidade (entre 1 e 4) e pontuação. As pontuações a cor verde representam riscos baixos e a cor amarela representam riscos moderados.	56
Tabela 13. Matriz de classificação do risco de acordo com a probabilidade do seu acontecimento e a sua severidade.....	79

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama esquemático que representa a direção temporal de três tipos de desenho de estudos: coorte, caso-controlo e estudo transversal. (Adaptado) ³ .	8
Figura 2. Síntese da classificação de estudos clínicos. (Adaptado) ³	9
Figura 3. Esquematização da estrutura do dossiê de submissão de pedidos de autorização para a realização de um ensaio clínico ou pedidos de alteração substancial, ao Infarmed.	18
Figura 4. Esquematização da estrutura do dossiê de submissão de pedidos de autorização para a realização de um ensaio clínico ou pedidos de alteração substancial, à CEIC.....	21
Figura 5. Esquematização do processo de pagamento às equipas de investigação.	53

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPC – Boas Práticas Clínicas

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES – Comissão de Ética para a Saúde

CHLO – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados

COV – *Close-out Visit*

CRF – *Case Report Form*

CTU – *Clinical Trials Unit*

CV – *Curriculum Vitae*

EA – Evento Adverso

EAG – Evento Adverso Grave

ECRIN-IA – *European Clinical Research Infrastructure Network – Integrating Activity (FP7)*

EDPB – *European Data Protection Board*

EPD – Encarregado da Proteção de Dados

IWRS - *Interactive Web Response System*

ME – Medicamento Experimental

MOV – *Monitoring Visit*

NMS|FCM – NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas

NOVA CRU – NOVA Clinical Research Unit

NOVA IMS – NOVA Information Management School

PtCRIN – *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*

RGPD – Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados

RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos

SIV – *Site Initiation Visit*

SOP – *Standard Operating Procedure*

TMF – *Trial Master File*

UE – União Europeia

VDF – Verificação de Dados Fonte

Apresentação da estrutura do relatório

O presente relatório foi dividido em dois grandes capítulos.

O **Capítulo I** compila a experiência em submissão, aprovação, monitorização e coordenação de estudos clínicos adquirida durante o estágio curricular concretizado no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica.

O estágio foi realizado entre 30 de setembro de 2019 e 25 de maio de 2020 na NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU) da Universidade Nova de Lisboa. Além das atividades mencionadas, foi possível acompanhar a equipa de coordenação de estudos clínicos da NOVA CRU, alocada ao Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO).

Neste capítulo, são também apresentadas as instituições de acolhimento envolvidas no percurso de aprendizagem deste estágio, assim como os objetivos propostos. As atividades realizadas durante o estágio são descritas na secção 4, encontrando-se divididas por tema: *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos. Na secção 5, encontra-se o plano de gestão do risco associado à realização do estágio. Por fim, na secção 6, constam as conclusões sobre esta experiência.

O **Capítulo II** aborda o tópico escolhido para revisão bibliográfica. O tópico escolhido foi “Implicações do Regulamento sobre a Proteção de Dados Pessoais na Investigação Clínica”, porque a investigação clínica envolve pessoas, cujos direitos devem ser assegurados. Dado que a proteção de dados pessoais é um direito de todos os indivíduos, o Regulamento sobre a Proteção de Dados Pessoais também deve ser considerado na investigação clínica, tornando relevante a análise das suas implicações.

CAPÍTULO I

1. Objetivos do estágio

Os principais objetivos deste estágio foram:

- Compreender as fases de submissão, aprovação, implementação e condução de um estudo clínico (tanto dos estudos observacionais como dos ensaios clínicos), em vários centros de ensaio.
- Aprofundar os conhecimentos sobre o contacto entre o promotor de um estudo clínico e as Autoridades (ética e reguladora), nomeadamente, no que respeita à autorização para a realização de um estudo clínico.
- Aprender as tarefas de monitorização e coordenação de um estudo clínico.

Do mesmo modo, foram definidos alguns objetivos secundários, relacionados com o desenvolvimento de *soft skills*:

- Aperfeiçoar as capacidades de comunicação e escrita.
- Aperfeiçoar as técnicas de organização e gestão de tempo.
- Desenvolver a resiliência.

2. Investigação clínica – overview e conceitos fundamentais

Um estudo clínico abrange qualquer investigação relacionada com seres humanos ou efetuada a partir de dados de saúde individuais. Os objetivos passam por investigar “a distribuição ou o efeito:

- de fatores de saúde;
- de estados ou resultados em saúde;
- de processos de saúde ou de doença;
- do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou serviços de saúde;

através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais”.^{1,2} Os estudos clínicos podem ser de intervenção, quando o investigador intervém diretamente na alocação dos indivíduos aos tratamentos que estão em análise, ou observacionais, quando o investigador se limita a observar e analisar o que decorre da prática clínica.³ A intervenção consiste numa influência na atribuição do tratamento ou nos comportamentos dos participantes, com o propósito de descobrir ou verificar os efeitos na saúde. Inclui, por exemplo, a exposição a medicamentos, a utilização de dispositivos médicos ou a execução de técnicas cirúrgicas.¹

Os estudos de intervenção incluem ensaios clínicos (estudos de intervenção com medicamento experimental), estudos com dispositivos médicos, estudos com técnicas cirúrgicas, entre outros. Este tipo de estudos pode ser dividido em ^{1,3}:

- estudos randomizados, quando a intervenção é atribuída a cada participante através de uma técnica completamente aleatória (ou seja, ao acaso).
- estudos não randomizados, quando é utilizado outro tipo de alocação como, por exemplo, a atribuição alternada.

Os ensaios clínicos devem ser classificados de acordo com os seus objetivos em: (a) farmacologia humana, (b) terapêutica exploratória, (c) terapêutica confirmatória ou (d) utilização terapêutica⁴. Na tabela seguinte, encontram-se os objetivos gerais de cada tipo de estudo.

Tabela 1. Classificação de ensaios clínicos de acordo com os seus objetivos. (Adaptado)⁴

Farmacologia humana	Terapêutica exploratória	Terapêutica confirmatória	Utilização terapêutica
<ul style="list-style-type: none"> – Avaliar a tolerância – Descrever a farmacocinética e a farmacodinâmica – Explorar o metabolismo e as interações do fármaco – Estimar a atividade 	<ul style="list-style-type: none"> – Explorar a utilização para a indicação alvo – Estimar a dosagem – Fornecer uma base para o desenho do estudo confirmatório 	<ul style="list-style-type: none"> – Confirmar a eficácia – Definir o perfil de segurança – Fornecer uma base para a avaliação da relação risco/benefício – Definir a relação dose-resposta 	<ul style="list-style-type: none"> – Melhorar a compreensão da relação risco/benefício em geral ou populações especiais – Identificar eventos adversos mais raros – Aperfeiçoar a dose recomendada

O desenvolvimento clínico de um fármaco, geralmente, consiste em quatro fases temporais: fase I a IV. No entanto, isto não significa que existe uma sequência na realização dos diferentes estudos, pois para alguns fármacos pode não ser adequada ou necessária.⁴

A fase I inicia-se com a administração inicial de um novo fármaco em estudo em humanos e, geralmente, é caracterizada por estudos de farmacologia humana. Os estudos desenvolvidos nesta fase, por norma, têm objetivos não terapêuticos e a população em estudo são voluntários saudáveis ou certos grupos de doentes. Fármacos com um potencial de toxicidade significativa, normalmente, são estudados em grupos de indivíduos que apresentam a patologia.⁴

A fase II, geralmente, começa quando se iniciam os estudos de terapêutica exploratória. A população em estudo na fase II, normalmente, são indivíduos selecionados através de critérios de elegibilidade rigorosos, formando um grupo homogêneo e que é monitorizado cuidadosamente. Nesta fase é importante determinar a(s) dose(s) e o regime para os estudos da fase III. Contudo, os estudos para confirmar a resposta à dose, tanto podem ser conduzidos na fase II como na fase III.⁴

A fase III, por norma, inicia-se com os estudos cujo objetivo primário é demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico – estudos de terapêutica confirmatória. Os estudos desenvolvidos nesta fase são desenhados para confirmar a evidência preliminar sobre a segurança e a eficácia, obtida durante a fase II, da utilização para a indicação pretendida e respetiva população alvo. Estes estudos podem

explorar a relação dose-resposta, a utilização do fármaco em populações mais abrangentes, em diferentes estágios da doença ou em combinação com outros fármacos. Os estudos desenvolvidos na fase III completam a informação necessária para suportar as instruções de utilização do fármaco.⁴

Finalmente, a fase IV inicia-se após a aprovação do fármaco e relacionam-se com a indicação aprovada. Os estudos desenvolvidos nesta fase não são considerados necessários para a aprovação, mas são relevantes para otimizar a utilização do fármaco. Estes são estudos de utilização terapêutica e incluem estudos adicionais de interação entre fármacos, dose-resposta ou segurança, entre outros.⁴

Os estudos observacionais podem ser divididos em estudos analíticos e estudos descritivos, com base na existência ou não de um grupo de comparação ou controlo. Um estudo analítico caracteriza-se pela existência de um grupo de comparação ou controlo e pela identificação da direção temporal. Se o estudo se inicia com a intervenção e acompanha a evolução ao longo do tempo, de modo a medir os resultados, estamos perante um coorte. Os estudos coorte podem ser: retrospectivos, quando a avaliação é feita a partir de um momento para o passado, ou prospetivos, quando a medição dos resultados é feita posteriormente à intervenção. Quando um estudo começa com um resultado e se procura a exposição retrospectivamente, então é um caso-controlo. Se um estudo determina tanto a exposição como o resultado num momento, é um estudo transversal. Portanto, existem três tipos de estudos analíticos: coorte, caso-controlo e transversal. A figura 1 esquematiza estes estudos de acordo com a direção temporal. Por fim, existem os estudos descritivos que não têm grupo de controlo e, geralmente, descrevem o caso de um doente, constituindo um *case report*.³

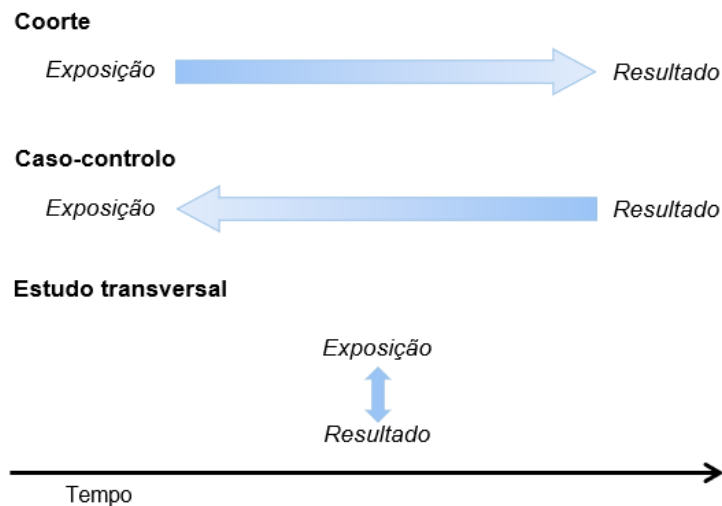


Figura 1. Diagrama esquemático que representa a direção temporal de três tipos de desenho de estudos: coorte, caso-controle e estudo transversal. (Adaptado)³

A investigação clínica divide-se, portanto, em estudos de intervenção e estudos observacionais. Os estudos descritivos são o primeiro patamar na hierarquia da investigação, no que se refere à evidência clínica. De seguida, encontram-se os estudos analíticos e os estudos de intervenção, respetivamente. Os estudos de intervenção randomizados e controlados são os que apresentam uma maior evidência clínica e, por isso, são a melhor referência. A randomização permite evitar o viés de seleção e confusão na determinação dos resultados, uma vez que a alocação dos indivíduos aos tratamentos é completamente ao acaso.³ A figura 2 sintetiza os tipos de estudos descritos anteriormente.

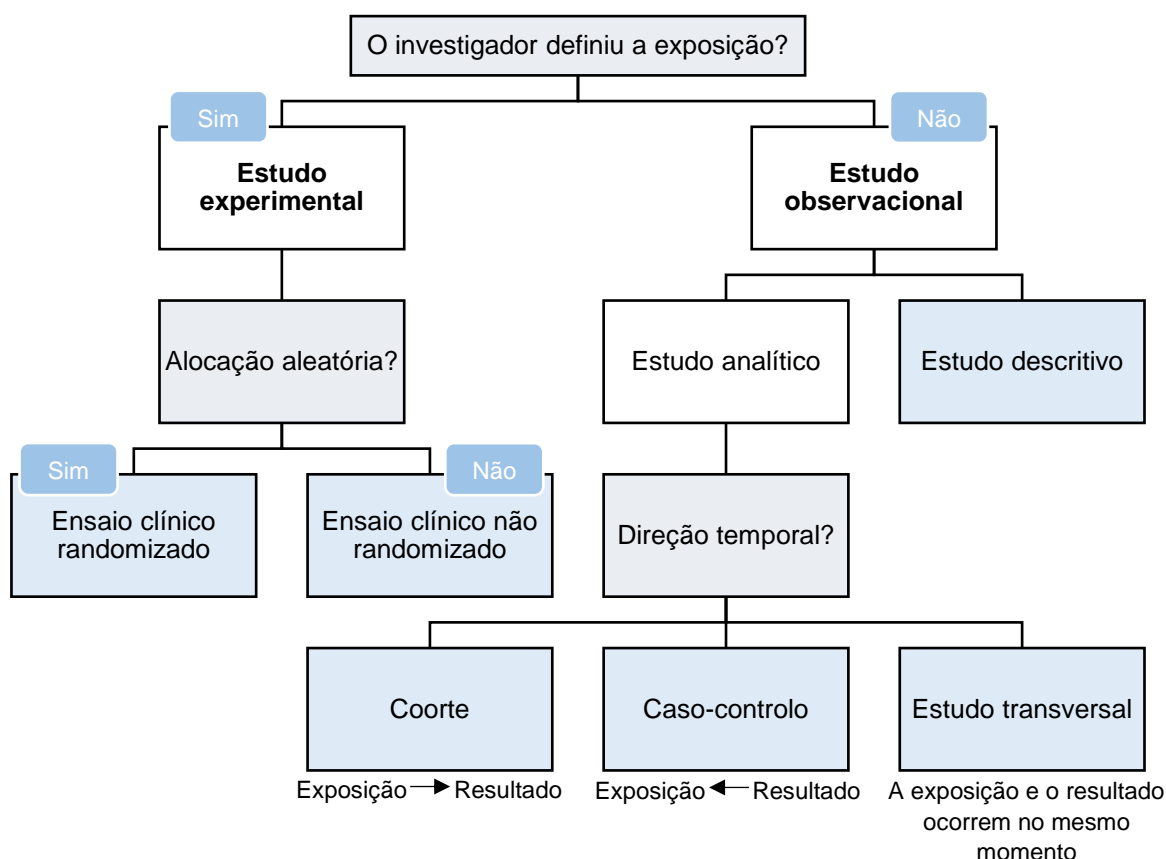


Figura 2. Síntese da classificação de estudos clínicos. (Adaptado)³

Um estudo clínico deve ser objeto de avaliação científica e ética, devendo ser autorizado de acordo com a regulamentação aplicável. Em Portugal, esta avaliação é efetuada pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e pelo Infarmed (Autoridade Reguladora) nos ensaios clínicos, nos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou com produtos cosméticos e de higiene corporal. Os restantes estudos são avaliados pela Comissão de Ética Competente (CEC), podendo esta ser uma Comissão de Ética para a Saúde (CES) ou a CEIC, nos casos em que não exista uma CES na instituição onde decorrerá o estudo. A submissão às Autoridades é da responsabilidade do promotor do estudo, podendo este designar uma entidade para realizar este procedimento.^{1,2}

O promotor do estudo, que tanto pode ser uma pessoa individual como uma instituição ou organização, é o responsável pelo início e gestão do estudo clínico, podendo também financiá-lo. De acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC), o

promotor deve implementar um sistema de gestão da qualidade que abranja todas as fases do desenvolvimento do estudo, desde o protocolo aos procedimentos de colheita e processamento de dados. Documentos como o protocolo, o caderno de recolha de dados e outros documentos operacionais, devem ser claros, concisos e consistentes.⁵

Associados ao estudo clínico existem alguns riscos que devem ser abordados e avaliados desde o início. O desenvolvimento de um plano de monitorização é uma das ferramentas para controlo do risco. A monitorização tem como objetivo verificar que (1) os direitos e bem-estar dos participantes estão protegidos; (2) a informação do estudo registada é precisa, completa e verificável através dos documentos fonte; (3) a condução do estudo clínico decorre de acordo com o protocolo mais atual e respetivas emendas, as Boas Práticas Clínicas e regulamentação aplicável. Portanto, a monitorização consiste na supervisão do progresso do estudo clínico, garantindo que todos os procedimentos são realizados de acordo com os requisitos aplicáveis. A extensão da monitorização deve ser determinada pelo promotor com base nas características do estudo clínico, isto é, baseando-se no tipo de estudo, no objetivo e metodologia e no grau de desvios ao protocolo que se observem. Esta atividade é descrita nas orientações das BPC e, também, está prevista na legislação nacional e europeia, dado o rigor que é necessário na investigação clínica.^{1,2,5}

A figura do coordenador de estudos clínicos não é descrita nas orientações internacionais para a investigação clínica, nem na legislação. Contudo, é referida a importância de o centro de ensaio ter as condições materiais e os recursos humanos necessários para a realização do estudo clínico.^{1,6} Muitos centros de ensaio têm optado por incluir o coordenador de estudos como apoio às equipas de investigação. As suas funções passam pela gestão administrativa dos estudos clínicos e acompanhamento da equipa de investigação, sendo, por isso, um elemento nuclear nas equipas.⁶

3. Instituições acolhedoras

Como referido anteriormente, o estágio em *start-up* e monitorização de estudos clínicos foi desenvolvido na NOVA CRU, enquanto que a coordenação de estudos clínicos foi realizada no CHLO, no âmbito da parceria entre este centro hospitalar e a NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS|FCM).

3.1. NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU)

A NOVA CRU é uma unidade de ensaios clínicos académica (*Clinical Trial Unit* (CTU), sigla em inglês), que é uma *join venture* entre a NMS|FCM e a NOVA Information Management School (NOVA IMS) da Universidade Nova de Lisboa.

A NOVA CRU é um dos membros da Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica (PtCRIN), que foi criada no âmbito da Rede Europeia de Infraestruturas para a Investigação Clínica (ECRIN-IA), um projeto europeu.^{7,8}

A NOVA CRU é uma estrutura de apoio ao desenvolvimento e gestão de estudos clínicos da iniciativa do investigador, de acordo com os padrões éticos e regulamentares. Além de ensaios clínicos, a NOVA CRU também suporta estudos observacionais mais complexos. Esta Unidade providencia serviços em todas as etapas de um estudo clínico, desde o planeamento, à implementação e à análise do projeto. No planeamento e implementação do estudo incluem-se atividades como o desenvolvimento do protocolo de estudo, a submissão para aprovação da comissão de ética e da autoridade reguladora e a coordenação do estudo. A componente de análise de dados, por sua vez, envolve a gestão e análise dos dados. A NOVA CRU também realiza monitorização de estudos clínicos, que é fulcral na garantia da qualidade da investigação realizada.^{7,9}

3.2. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO)

O CHLO é constituído pelo Hospital de S. Francisco Xavier, pelo Hospital de Santa Cruz e pelo Hospital de Egas Moniz. Neste centro hospitalar, decorrem atualmente diversos estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais. Em cada um dos hospitais que constituem o CHLO, a investigação clínica direciona-se para determinadas áreas, como indicado na

tabela 2. Isto possibilita que o centro hospitalar consiga abranger uma maior diversidade de estudos clínicos.

Tabela 2. Áreas de investigação clínica em cada hospital do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental.

Hospital de São Francisco Xavier	Hospital de Santa Cruz	Hospital de Egas Moniz
<ul style="list-style-type: none"> – Oncologia – Neonatologia – Pediatria – Medicina III – Medicina IV 	<ul style="list-style-type: none"> – Cardiologia – Cardiologia pediátrica – Cirurgia cardiotorácica – Nefrologia 	<ul style="list-style-type: none"> – Reumatologia – Neurologia – Gastrenterologia – Endocrinologia – Dermatologia – Infeciologia – Psiquiatria – Cirurgia vascular

4. Descrição do Estágio

A NOVA CRU é uma CTU que oferece diferentes serviços para o suporte e gestão de estudos clínicos. O estágio na NOVA CRU permitiu acompanhar diversas funções e atividades, complementando os conhecimentos teóricos. Numa fase inicial, foram explicados os procedimentos internos da Unidade, o que promoveu uma boa adaptação para o desenvolvimento das tarefas no contexto do estágio curricular. O mesmo se aplicou ao CHLO, onde inicialmente foram introduzidos os procedimentos de gestão dos estudos e acompanhamento das equipas de investigação.

A descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio encontra-se dividida por conjuntos de funções: i) Processo de Submissão e Aprovação de Estudos Clínicos; ii) Monitorização de Estudos Clínicos; iii) Coordenação de Estudos Clínicos. De recordar que as atividades relativas ao processo de submissão e aprovação, e à monitorização de estudos clínicos foram desenvolvidas na NOVA CRU, enquanto que as atividades de coordenação de estudos clínicos foram realizadas no CHLO.

Ao longo do estágio foram acompanhados diversos estudos, nomeadamente, ensaios clínicos e estudos observacionais. Para uma melhor compreensão das tarefas realizadas, nas tabelas 3 e 4 encontra-se uma caracterização dos estudos acompanhados, respetivamente, na NOVA CRU e no CHLO.

Tabela 3. Caracterização do tipo de estudo e área terapêutica dos estudos clínicos acompanhados na NOVA CRU, no âmbito das atividades de *start-up* e de monitorização de estudos clínicos.

Estudo	Tipo de estudo	Área Terapêutica
A	Ensaio clínico de fase II	Obstetrícia
B	Ensaio clínico de fase I	Farmacologia
C	Estudo clínico de intervenção	Otorrinolaringologia
D	Ensaio clínico de fase IIa	Neurologia
E	Estudo clínico de <i>low intervention</i>	Oftalmologia
F	Ensaio clínico de fase II	Neurologia
G	Ensaio clínico de fase IV	Medicina III
H	Ensaio clínico de fase IIIb	Oncologia
I	Ensaio clínico de fase III	Imunologia
J	Ensaio clínico de fase IV	Reumatologia
K	Ensaio clínico de fase II	Gastrenterologia
L	Ensaio clínico de fase II	Oncologia

Tabela 4. Caracterização do tipo de estudo e área terapêutica dos estudos clínicos acompanhados no CHLO, no âmbito das atividades de coordenação de estudos clínicos.

Estudo	Tipo de estudo	Área Terapêutica
A1	Estudo observacional	Oncologia
B1	Ensaio clínico de fase III	Neonatologia
C1	Estudo observacional	Dermatologia
D1	Ensaio clínico de fase IIa	Gastrenterologia
E1	Estudo observacional	Reumatologia
F1	Estudo observacional	Neurologia
G1	Ensaio clínico de fase III	Neurologia
H1	Ensaio clínico de fase III	Cardiologia
I1	Ensaio clínico de fase II	Reumatologia
J1	Ensaio clínico de fase IV	Neurologia
K1	Ensaio clínico de fase III	Reumatologia
L1	Ensaio clínico de fase III	Neurologia
M1	Ensaio clínico de fase III	Medicina IV
N1	Estudo observacional	Infeciologia
O1	Estudo observacional	Endocrinologia
P1	Ensaio clínico de fase III	Reumatologia
Q1	Estudo observacional	Infeciologia
R1	Ensaio clínico de fase III	Oncologia

4.1. Processo de submissão e aprovação de estudos clínicos

Como parte da gestão dos estudos clínicos feita pela NOVA CRU, na fase de submissão, é criado um documento – “Ficheiro de Gestão” – para cada estudo, onde se registam:

- As datas de cada submissão e aprovação pelas Autoridades Competentes.
- As comunicações efetuadas entre as Autoridades Competentes e o representante do promotor (NOVA CRU).
- As versões atuais dos documentos do estudo, como protocolo e consentimento informado.
- As informações de contacto relativas a cada centro de ensaio.
- As visitas de monitorização agendadas ou efetuadas.
- Outras informações consideradas relevantes sobre o estudo.

No estágio foi possível participar na organização do “Ficheiro de Gestão” de alguns estudos (tabela 5), atualizando as informações relativas aos mesmos.

Os ensaios clínicos de medicamentos para uso humano carecem de parecer favorável da CEIC e de aprovação pelo Infarmed. Os pedidos de autorização para a realização de um ensaio clínico são submetidos através da plataforma do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC). Para cada Autoridade é necessário elaborar um dossiê de submissão, que é constituído por pastas de documentação eletrónica.

Os procedimentos de obtenção de parecer favorável pela CEIC e autorização pelo Infarmed requerem o pagamento de uma taxa, de acordo com o tipo de estudo. Contudo, a isenção do pagamento dessa taxa está prevista quando os promotores do estudo clínico são instituições sem fins lucrativos ou quando se trata de um estudo de natureza não comercial. Deste modo, os estudos da iniciativa do investigador, geralmente, estão isentos do pagamento dessa taxa.

Na tabela 5 encontram-se sintetizadas as atividades desenvolvidas no âmbito do processo de submissão e aprovação de estudos clínicos, que são descritas nas secções seguintes.

Tabela 5. Síntese das atividades desenvolvidas no âmbito do processo de submissão e aprovação de estudos clínicos e o respetivo estudo acompanhado.

Estudo		A	C	D	E	G	H	I	K	L
Organização do “Ficheiro de Gestão”			X	X		X	X	X	X	X
Pedido de isenção do pagamento de taxas		X								
Elaboração do Dossiê de Submissão	Infarmed	X								
	CEIC	X	X							
Elaboração do Dossiê de Submissão à CES					X					
Elaboração de notificações	Infarmed					X	X	X		
	CEIC					X	X	X		

Legenda: CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica; CES – Comissão de Ética para a Saúde.

4.1.1. Pedido de isenção do pagamento de taxas

A NOVA CRU, como unidade de ensaios clínicos académica, é uma estrutura especializada principalmente em estudos clínicos da iniciativa do investigador. Estes estudos, não sendo de natureza comercial, poderão estar isentos do

pagamento de taxas associadas aos processos de submissão e aprovação, de acordo com o disposto no Artigo 3º da Portaria nº 63/2015.¹⁰ No sentido de solicitar esta isenção, o promotor deve enviar um requerimento endereçado ao Conselho Diretivo do Infarmed, antes da submissão do ensaio clínico, ao qual devem ser anexados os seguintes documentos:

- Estatutos da Instituição promotora.
- Declaração assinada pelo responsável da Instituição promotora, onde se clarifique que o estudo em questão não tem finalidade comercial (se aplicável).
- Sinopse do estudo, em português.

Embora este procedimento seja da responsabilidade do promotor, estas funções podem ser delegadas a outra pessoa ou instituição. A NOVA CRU também presta serviço de suporte no desenvolvimento dos documentos necessários e na solicitação de isenção. Nesse contexto, durante o estágio, foram elaborados o requerimento e a declaração sobre a finalidade do estudo A, para o pedido de isenção do pagamento de taxas.

No requerimento deve ser indicado que se trata de um estudo da iniciativa do investigador e esclarecer que o estudo em questão não tem fins lucrativos. É importante referir a quem pertence a propriedade dos dados relativos ao ensaio clínico e resultados obtidos, clarificando se existe possibilidade de utilização dos mesmos para outras finalidades como, por exemplo, de *marketing*. Também deve ser referido quem serão os responsáveis pelas diferentes etapas de desenvolvimento e condução do estudo.

Na declaração assinada pelo responsável da Instituição promotora, onde se clarifica que o estudo em questão não tem finalidade comercial, deve indicar-se adicionalmente se o estudo surgiu no âmbito de algum projeto, bolsa ou prémio. Adicionalmente, pode mencionar-se a relevância do estudo e em que âmbito será desenvolvida evidência.

4.1.2. Elaboração do dossiê de submissão para solicitação de aprovação ao Infarmed

O dossiê de submissão para solicitação de autorização do Infarmed é elaborado através de pastas de documentação eletrónica, onde os elementos informativos devem ser organizados de acordo com a estrutura definida pela referida Instituição (figura 3). O nome atribuído ao dossiê elaborado deve ser o número EudraCT atribuído ao estudo aquando do seu registo na base de dados. Este dossiê é constituído por três pastas de documentação essencial: a “Pasta Administrativa”, a “Pasta do Protocolo” e a “Pasta do Medicamento Experimental”. Caso seja necessário submeter informações adicionais, podem ser acrescentadas pastas.

A estrutura do dossiê de submissão é idêntica para o pedido de autorização para a realização de um ensaio clínico e de alteração substancial. Embora, no último caso, possa ser submetida apenas a documentação referente à alteração que se pretende efetuar.

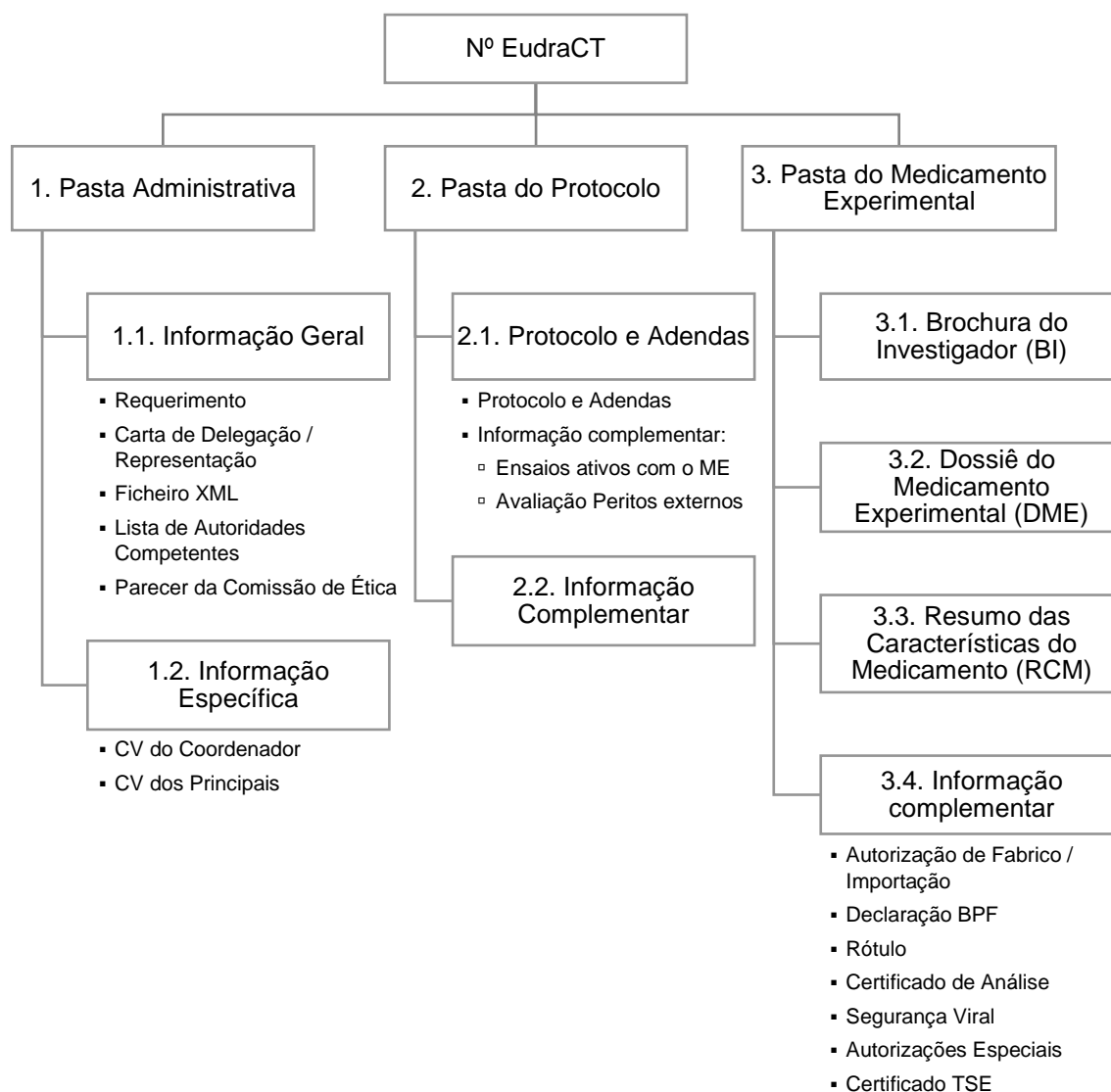


Figura 3. Esquematização da estrutura do dossiê de submissão de pedidos de autorização para a realização de um ensaio clínico ou pedidos de alteração substancial, ao Infarmed.

Legenda: CV: *Curriculum Vitae*; ME: Medicamento Experimental; BI: Brochura do Investigador; DME: Dossiê do Medicamento Experimental; RCM: Resumo das Características do Medicamento; BPF: Boas Práticas de Fabrico.

No âmbito do processo de submissão, a NOVA CRU reúne todos os documentos necessários (figura 3), junto do promotor e através da elaboração dos documentos que ficam à sua responsabilidade, possibilitando o acompanhamento de todo o processo. Para o estudo A foi estruturado o dossiê de submissão e elaboraram-se os seguintes documentos:

- Requerimento para o pedido de autorização para a realização do ensaio clínico.
- Documento com a informação sobre a pessoa de contacto.

O requerimento deve ser dirigido ao Presidente do Infarmed e deve explicitar o tipo de pedido a que corresponde a submissão – autorização para a realização de um ensaio clínico ou autorização de alteração substancial. Caso se solicite autorização para a realização de um ensaio clínico, deve ser feita uma breve introdução sobre o estudo, incluindo, nomeadamente, os principais objetivos e a população a ser incluída. No caso de se tratar de um pedido de autorização de uma alteração substancial deve indicar-se a alteração que se pretende efetuar e a justificação da mesma. No requerimento deve ainda indicar-se os documentos que se anexam à submissão.

A carta de delegação/representação é aplicável, por exemplo, em submissões de estudos realizadas por uma CTU ou uma CRO. Esta carta é redigida pelo promotor, delegando determinadas funções a uma pessoa, como o investigador coordenador, ou entidade, como é exemplo a NOVA CRU.

O ficheiro XML é obtido aquando do registo do ensaio clínico na base de dados europeia EudraCT. Após o registo do estudo, é possível guardar todas as informações registadas num ficheiro de formato XML, que é utilizado para obter os formulários de pedido de autorização de ensaio clínico ou de pedido de alteração substancial. Este formulário deve ser anexado ao Requerimento, conforme o caso aplicável.

Ainda na Pasta Administrativa, deve incluir-se a Lista de Autoridades Competentes, dos Estados Membros envolvidos, às quais o estudo foi submetido. Caso já exista parecer da CEIC, este deve ser incluído na Pasta Administrativa, bem como os pareceres de outras Comissões de Ética, às quais o estudo tenha sido submetido.

4.1.3. Elaboração do dossiê de submissão para solicitação de parecer ético à CEIC

A elaboração do dossiê de submissão para solicitação de parecer à CEIC, para a realização de um ensaio clínico ou para uma alteração substancial, é semelhante à do Infarmed, mas com algumas especificações. Os elementos informativos devem ser organizados de acordo com a estrutura definida pela CEIC, que se encontra esquematizada na figura 4. Como referido anteriormente, o nome atribuído ao dossiê elaborado deve ser o número EudraCT e a documentação deve ser organizada em três pastas: a “Pasta Administrativa”, a “Pasta do Protocolo” e a “Pasta do Medicamento Experimental”. Caso seja necessário submeter informações adicionais, podem ser acrescentadas pastas.

A estrutura do dossiê de submissão é idêntica para o pedido de parecer para a realização de um ensaio clínico e sobre uma alteração substancial. Contudo, no último caso, pode ser submetida apenas a documentação referente à alteração que se pretende efetuar.

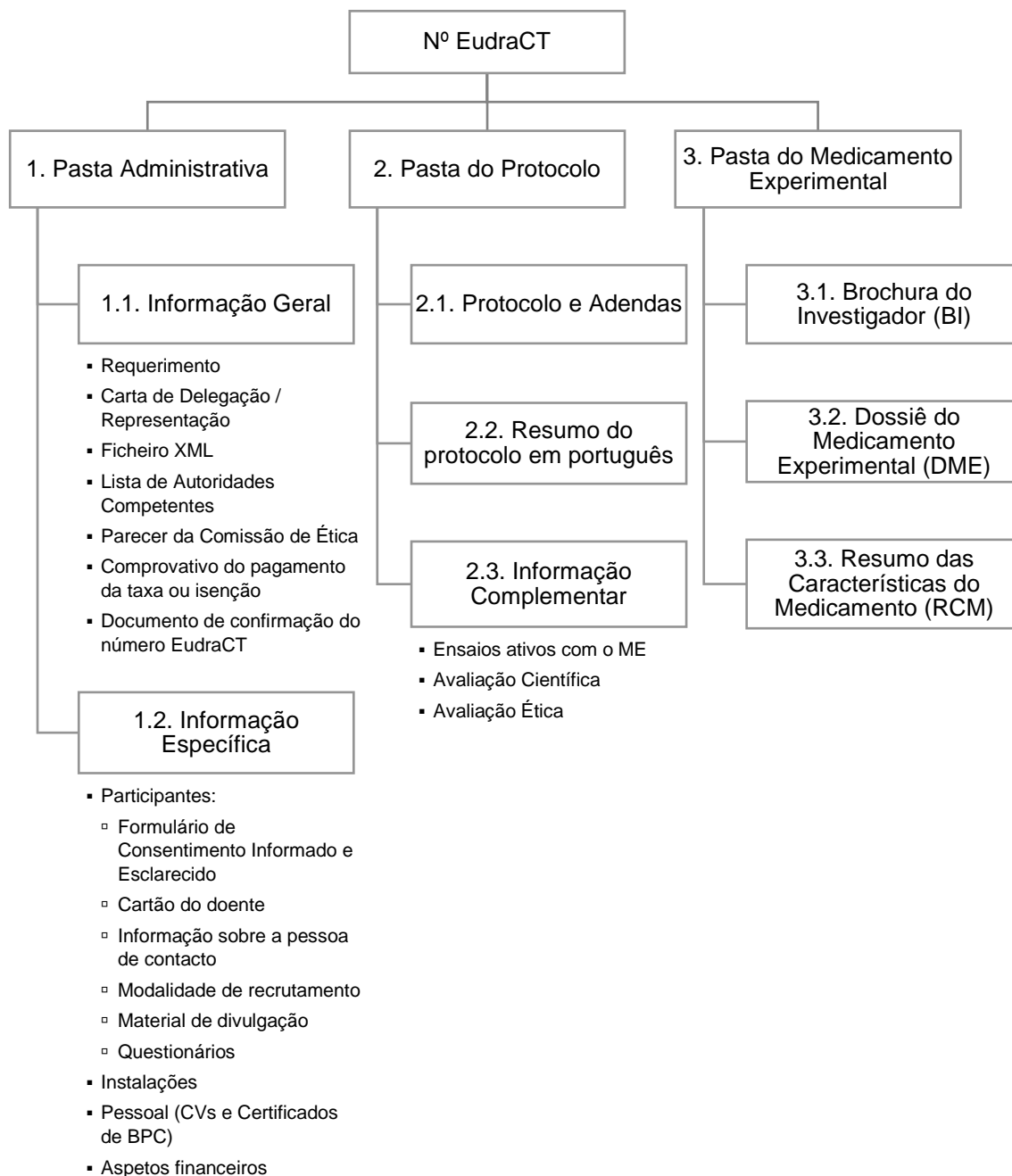


Figura 4. Esquematização da estrutura do dossiê de submissão de pedidos de autorização para a realização de um ensaio clínico ou pedidos de alteração substancial, à CEIC.

Legenda: CV: *Curriculum Vitae*; BPC: Boas Práticas Clínicas; ME: Medicamento Experimental; BI: Brochura do Investigador; DME: Dossiê do Medicamento Experimental; RCM: Resumo das Características do Medicamento.

Para o estudo A foi estruturado o dossiê de submissão e elaboraram-se os seguintes documentos:

- Requerimento para o pedido de parecer para a realização do ensaio clínico.
- Documento com a informação sobre a pessoa de contacto.
- Declaração sobre a ausência de pagamento aos participantes do estudo.
- Declaração sobre a ausência de material de divulgação no estudo.
- Cartão do Participante.

O requerimento deve ser dirigido ao Presidente da CEIC e explicitar o tipo de pedido a que corresponde a submissão – parecer para a realização de um ensaio clínico ou parecer sobre uma alteração substancial. Caso se solicite um parecer para a realização de um ensaio clínico, deve ser feita uma breve introdução sobre o estudo, incluindo, nomeadamente, os principais objetivos e a população a ser incluída. No caso de se tratar de um pedido de parecer sobre uma alteração substancial, deve indicar-se a alteração que se pretende efetuar e a justificação da mesma. No requerimento deve, ainda, indicar-se quais os documentos que se anexam à submissão.

O cartão do participante identifica o indivíduo como participante de determinado estudo clínico. Portanto, este documento inclui a identificação do estudo, o número de participante e os contactos do médico-investigador.

Ainda que os estudos sem intervenção não necessitem de parecer ético da CEIC, quando não existe uma Comissão de Ética na instituição onde decorrerá o estudo, o parecer é solicitado à CEIC. Nestes casos, a elaboração do dossiê de submissão segue a estrutura descrita anteriormente, excetuando-se os documentos específicos de ensaios clínicos.

O estudo C é um estudo clínico de intervenção, que foi avaliado pela CEIC, uma vez que não existia uma Comissão de Ética que pudesse avaliar o estudo na instituição onde decorreria. Durante o processo de aprovação foi efetuado um pedido de informações complementares pela CEIC. Nesse sentido, foram revistas as alterações feitas ao protocolo e ao consentimento informado, de forma a garantir que os documentos estavam coerentes e corretos. Da mesma forma, foi

revista a resposta a esse pedido confirmando que todos os pontos em questão estavam esclarecidos.

4.1.4. Elaboração do dossiê de submissão para solicitação de parecer ético à CES

O estudo E, por ser um estudo clínico de *low intervention*, foi avaliado pela CES do local onde decorreu. No âmbito do pedido de parecer ético sobre uma alteração substancial deste estudo, foram elaborados os seguintes documentos:

- Folhetos informativos para os participantes.
- Requerimento para o pedido de parecer sobre a alteração substancial.

No caso dos folhetos informativos, foi feita uma tradução dos originais que se encontravam em inglês para português. A partir destes foram elaboradas duas versões, cada uma com os contactos do respetivo centro de ensaio.

Neste caso, no requerimento foi pedido um parecer ético para a alteração substancial descrita e devidamente justificada.

4.1.5. Elaboração de notificações para o Infarmed e a CEIC

Durante o decorrer de um estudo clínico, existem acontecimentos que devem ser notificados às Autoridades Competentes. Entre estes, inclui-se o encerramento de um centro de ensaio após a respetiva Visita de Encerramento (ou *Close-out Visit* (COV), em inglês). Assim, foram elaboradas as notificações de encerramento de três centros de ensaio do estudo G, de um centro de ensaio do estudo H e de outro centro de ensaio do estudo I, para o Infarmed e a CEIC.

As notificações de encerramento de um centro de ensaio, indicam a data em que o centro foi encerrado (data da COV), por já ter ocorrido a última visita do último participante incluído no centro. De referir, ainda, o número de participantes recrutados no respetivo centro de ensaio.

Para o estudo I, elaborou-se também a notificação de conclusão do estudo em Portugal. Neste caso, indicou-se a data da última visita do último participante em estudo, concluindo-se o estudo neste país.

4.2. Monitorização de estudos clínicos

A monitorização de estudos clínicos é importante para garantir que os estudos são conduzidos de acordo com o seu protocolo e com as BPC. Esta atividade engloba vários aspetos, desde a elaboração do plano de monitorização à comunicação com o promotor do estudo. Por isso, ao longo do estágio foram realizadas diferentes tarefas no âmbito da monitorização de diferentes ensaios clínicos, que se encontram sintetizadas na tabela 6 e são descritas nas secções seguintes.

Tabela 6. Síntese das atividades desenvolvidas no âmbito da monitorização de estudos clínicos e o respetivo estudo acompanhado.

Estudo		B	C	D	E	F	G	H	I	J
Elaboração do plano de monitorização		X	X							
SIV	Preparação	X		X						
MOV	Preparação				X	X				
	Acompanhamento					X				
	Seguimento					X				
COV	Preparação						X	X	X	X
	Acompanhamento						X	X		X
	Seguimento						X	X	X	X
Elaboração do relatório da visita						X	X			
Gestão do TMF						X	X	X	X	X
Comunicação com os promotores					X	X	X	X		

Legenda: SIV – Site Initiation Visit; MOV – Monitoring Visit; COV – Close-out Visit; TMF – Trial Master File.

4.2.1. Elaboração de um plano de monitorização

Durante o estágio foi possível elaborar os planos de monitorização dos estudos B e C. Um plano de monitorização tem como objetivo descrever as atividades de monitorização e garantir a conformidade das atividades de investigação com as BPC e respetivas legislações aplicáveis, de um determinado estudo clínico. Geralmente, um plano de monitorização divide-se pelos seguintes capítulos, podendo existir variações:

1. Objetivos (do plano de monitorização).
2. Plano de comunicação da monitorização.

3. Documentos fonte.
4. Dossiês do estudo.
5. Gestão de dados.
6. Verificação dos Dados Fonte (VDF).
7. Monitorização da segurança.
8. Visitas ao centro.
9. Gestão do medicamento experimental (quando aplicável).
10. Desvios ao protocolo.

No **plano de comunicação da monitorização** indica-se o período em que os relatórios das visitas de monitorização são enviados para o promotor, bem como o período em que as cartas de seguimento das visitas são enviadas para o investigador principal. Relativamente aos **documentos fonte**, indicam-se os processos-chave em que serão revistos esses documentos. Em relação aos **dossiês do estudo** (Dossiê do Investigador e Dossiê da Farmácia), importa referir que a sua gestão é da responsabilidade do investigador e quais os documentos essenciais do centro, que devem ser arquivados.

Sobre a **gestão de dados**, descreve-se de que forma serão recolhidos os dados durante o estudo, referindo que os mesmos serão monitorizados ao longo da execução do protocolo do estudo.

No capítulo da **verificação dos dados fonte** (VDF), indica-se a extensão dessa verificação e de que forma são geridas as discrepâncias encontradas. A extensão da VDF é definida através de uma abordagem com base no risco, podendo ser 100% ou inferior. A VDF é monitorizada através do acesso ao caderno de recolha de dados (ou *Case Report Form* (CRF), em inglês). Uma descrição sobre como serão endereçadas as discrepâncias encontradas também deve ser incluída.

A **monitorização da segurança** refere-se à monitorização da ocorrência de eventos adversos (EA) e eventos adversos graves (EAG). A extensão de VDF para eventos adversos, graves ou não, deve ser 100% para todos os participantes. De referir que os EAG, que não tenham sido notificados, são seguidos e notificados como indicado no protocolo, bem como de acordo com os princípios das BPC e legislações aplicáveis. A monitorização dos EAG é feita na visita seguinte à sua notificação.

No que respeita às **visitas ao centro**, descrevem-se os procedimentos que serão efetuados em cada visita, bem como os que a antecedem e os que a sucedem. Neste capítulo, também se determina quando se realiza a primeira visita de monitorização, bem como a frequência e quantidade destas visitas. A frequência depende do recrutamento, da qualidade do centro e da quantidade de procedimentos que têm de ser monitorizados.

No caso dos ensaios clínicos, adiciona-se um capítulo acerca da **gestão do medicamento experimental** (ME), no qual se indicam as principais atividades relativas à monitorização da sua conformidade. Estas atividades incluem garantir a correção de inconsistências ou que não ocorreram desvios de temperatura significantes e, caso tenham ocorrido, verificar com o fornecedor se o medicamento pode ser dispensado ou não. Também se analisa a dispensa e devolução do medicamento experimental ao centro, bem como a sua destruição ou devolução após o fim da data de validade ou na visita de encerramento.

O plano de monitorização deve, ainda, incluir uma secção sobre os **desvios ao protocolo**. Nesse segmento, indica-se o modo como se deve registar e notificar a ocorrência de desvios ao protocolo, de forma que a equipa de investigação saiba como proceder nesses casos. Adicionalmente, poderão ser incluídos outros capítulos consoante o estudo clínico em questão, nomeadamente, sobre o recrutamento e retenção de participantes, entre outros tópicos que o promotor considere pertinentes.

4.2.2. Visitas de Início

A Visita de Início (ou *Site Initiation Visit* (SIV), em inglês) realiza-se antes da ativação de cada centro, para assegurar que a equipa está preparada para realizar o estudo cumprindo o protocolo, as instalações são adequadas e esclarecer procedimentos. A SIV a um centro define o momento a partir do qual o centro está pronto para iniciar o *screening* e o recrutamento de participantes para o estudo.

Preparação de uma Visita de Início

Antes da SIV são preparados os principais dossiês do estudo – o *Trial Master File* (TMF) e o Dossiê do Investigador, que é entregue ao investigador principal ou ao

coordenador de estudos durante a SIV. Todas as aprovações e notificações relacionadas com o estudo devem ser arquivadas em ambos os dossiês. Por isso, as cópias do parecer ético e da aprovação do Infarmed devem ser arquivadas no Dossiê do Investigador antes da sua entrega no centro. No caso dos ensaios clínicos, prepara-se também o Dossiê da Farmácia. Para estes dossiês são preparados alguns documentos modelo:

- Lista de contactos do estudo – inclui todos os contactos relevantes para o estudo em questão, desde o monitor aos investigadores principais.
- *Visit Log* e *Pharmacy Log* – registo de todas as visitas de monitorização ao centro de ensaio e à farmácia e outras informações relevantes, como a data e hora da visita.
- *Delegation Log* – registo de todas as funções delegadas a cada membro da equipa de investigação.
- *Training Log* – registo dos treinos dados à equipa de investigação e os membros que participaram em cada um.
- *Screening and Enrollment Log* – registo dos doentes que foram sujeitos a *screening* e respetiva inclusão ou exclusão no estudo.
- *IMP Accountability Log* – onde é feito o registo da medicação recebida, dispensada, devolvida e destruída.

O monitor também prepara uma apresentação do estudo para a equipa de investigação, destacando os procedimentos mais importantes do protocolo. Além disso, muitas vezes, recordam-se alguns aspetos éticos importantes, a distinção entre evento adverso e evento adverso grave e como fazer uma correção de acordo com as BPC. No caso dos ensaios clínicos, destacam-se os seguintes tópicos:

- Aspeto geral sobre o desenho do estudo.
- Informação *background* sobre o medicamento experimental.
- Objetivos do estudo.
- Desenho do estudo detalhado.
- Critérios de elegibilidade dos participantes.
- Medicamento experimental.

- Gestão do medicamento experimental.
- Rotulagem do medicamento experimental.
- Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves.
- Preenchimento do CRF.

Alguns dias antes da SIV, é enviado um *e-mail* de confirmação da visita, junto com uma carta de confirmação. O intuito deste *e-mail* é confirmar a data e hora da visita agendada, de forma a garantir que toda a equipa ou, pelo menos, a sua maior parte estará disponível para receber o treino. Na carta de confirmação é importante recordar que os membros da equipa deverão entregar o seu *Curriculum Vitae* (CV) e Certificado de BPC na SIV, garantindo que estes documentos são recolhidos no início do estudo e ficam arquivados tanto no TMF como no Dossiê do Investigador.

Embora não tenha sido possível acompanhar nenhuma SIV durante o estágio, foram preparadas duas. Na tabela 7 indicam-se as tarefas realizadas relativamente a cada visita preparada.

Tabela 7. Tarefas realizadas no âmbito da preparação de uma visita de início para cada estudo acompanhado, local onde a visita decorreu e indicação se foi, ou não, acompanhada a respetiva visita.

Estudo	Tipo de visita	Local	Preparação da visita	Acompanhamento da visita
B	SIV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> – Preparação do Dossiê do Investigador – Preparação do Dossiê da Farmácia 	Não
D	SIV	Coimbra	<ul style="list-style-type: none"> – Preparação do Dossiê do Investigador – Preparação do Dossiê da Farmácia – Preparação da apresentação 	Não

Legenda: SIV – *Site Initiation Visit*.

4.2.3. Visitas de Monitorização

As Visitas de Monitorização (ou *Monitoring Visits* (MOV), em inglês) têm como objetivo supervisionar o estudo clínico, para garantir que é conduzido de acordo com o protocolo, os procedimentos padrão, as BPC e restante legislação aplicável.

Preparação de uma Visita de Monitorização

Na preparação de uma MOV são revistas todas as questões pendentes, registadas no relatório e na carta de seguimento da visita anterior, verificando quais ainda não foram resolvidas. Caso o CRF seja eletrónico, também se verifica se está a ser preenchido com toda a informação e se existem *queries* por resolver. As *queries* podem ser definidas como questões ou discrepâncias nos dados registados, que precisam de ser esclarecidas pelo investigador. Quando a VDF não é feita a 100%, é importante perceber quais as informações que necessitam de verificação, de acordo com o Plano de Monitorização. Desta forma, já estarão definidos os pontos a verificar durante a visita.

Alguns dias antes de cada MOV, é enviado um *e-mail* de confirmação da visita, junto com uma carta de confirmação, para confirmar a data e hora agendadas, de acordo com a disponibilidade da equipa de investigação. Em particular, nestas visitas é necessária a presença do investigador principal, do coordenador de estudos e, quando se trata de um ensaio clínico, da equipa da farmácia. Na carta de confirmação devem ser indicados os objetivos da visita e relembrar as questões pendentes e as *queries* do CRF que ainda não foram resolvidas. De igual modo, indicam-se documentos que possam estar em falta, nomeadamente, CV ou Certificados de BPC de alguns membros da equipa de investigação.

Por fim, preparam-se os documentos que possam estar em falta no Dossiê do Investigador ou no Dossiê da Farmácia como, por exemplo, aprovações que possam ter ocorrido desde a última visita ao centro, novas versões do protocolo ou consentimento informado e a correspondência da visita anterior.

Durante uma Visita de Monitorização

Na MOV, verificam-se os dossiês do estudo, onde se arquivam os documentos que estavam em falta e se confirma que os registos do estudo estão preenchidos corretamente. Também se deve garantir que todos os documentos, como CV e Certificados de BPC, estão atualizados, assinados e datados. Durante a visita, revê-se o processo de obtenção do consentimento informado, que deve estar descrito nos registos clínicos. Todos os registos clínicos, que sejam utilizados como documentos fonte, devem estar datados e assinados pelo investigador e arquivados nos dossiês do estudo. Todos os EAG devem ser documentados no

CRF e imediatamente notificados ao promotor, pelo que também se verifica a ocorrência e notificação dos EA e EAG.

Relativamente à VDF, o monitor compara a informação que consta nos documentos fonte com os dados registados no CRF, de forma a avaliar a sua conformidade. A informação recolhida no CRF deve estar completa, ser precisa e confiável, providenciando tanto ao promotor como às Autoridades Competentes a confiança necessária nos dados do estudo. Sempre que se observem inconsistências na informação, esta deve ser revista pelo investigador.

Nos ensaios clínicos revêem-se, ainda, os procedimentos relacionados com o ME, desde as condições de armazenamento e alterações de temperatura à sua contabilização. Além disso, analisa-se a *compliance* do participante relativamente à toma do medicamento experimental. Por exemplo, quando a dispensa do medicamento é feita automaticamente através de um sistema como o IWRS (*Interactive Web Response System*), deve confirmar-se que o código atribuído pelo sistema é igual ao da medicação que foi dispensada ao respetivo participante. Do mesmo modo, confirma-se que as caixas de medicação estão de acordo com as folhas de registo da medicação recebida no centro e com o registo de envio do promotor.

Também é recolhida uma cópia de toda a documentação verificada, como os registos do estudo, dos CV e Certificados de BPC que estavam em falta e outros documentos relevantes, para arquivo no TMF e envio ao promotor.

Normalmente, discute-se o ponto de situação do recrutamento, de forma a perceber se o número de participantes recrutados está de acordo com o esperado ou se existem *screen failures*. De igual modo, avalia-se o número de participantes que abandonam o estudo. Finalmente, é feito o seguimento das questões pendentes identificadas com o coordenador de estudos e/ou o investigador principal.

Seguimento de uma Visita de Monitorização

Após a MOV, arquivam-se as cópias recolhidas durante a visita ao centro no TMF. Atualmente, muitos dos TMF são eletrónicos, pelo que ao arquivar os documentos

recolhidos, o promotor tem acesso aos mesmos, não sendo necessário enviar as cópias. Quando são detetados desvios ao protocolo, estes são comunicados ao promotor.

Posteriormente, concluem-se as questões pendentes que possam ter ficado ainda por resolver e prepara-se o relatório para o promotor. No final, elabora-se a carta e o *e-mail* de seguimento, onde se descrevem as atividades desenvolvidas durante a visita e as ações pendentes do centro.

Na tabela 8 indicam-se as tarefas realizadas relativamente à preparação e seguimento de diferentes MOV, bem como se foram acompanhadas.

Tabela 8. Tarefas realizadas no âmbito da preparação, acompanhamento e seguimento de uma visita de monitorização para cada estudo acompanhado, local onde a visita decorreu e indicação se foi, ou não, acompanhada a respetiva visita.

Estudo	Tipo de visita	Local	Preparação da visita	Acompanhamento da visita	Seguimento da visita
E	MOV	Coimbra	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir carta e <i>e-mail</i> de seguimento da MOV anterior – Verificação dos pendentes – Elaboração de documento com o que faltava preencher no CRF e confirmar se foi preenchido antes da visita 	Não	
E	MOV	Porto	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir carta e <i>e-mail</i> de seguimento da MOV anterior – Imprimir questionários – Imprimir formulários de consentimento informado 	Não	
F	MOV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes – Lista de <i>queries</i> e páginas do CRF para assinar e fechar pelo IP 	<p>Sim</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verificação dos dossiês do estudo e arquivo dos documentos em falta – Verificação dos registos do estudo – Contabilização do ME – Analisar a <i>compliance</i> dos participantes 	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento – Preparação do relatório da visita – Imprimir documentos que se encontravam em falta nos dossiês do estudo para arquivar na visita seguinte

Estudo	Tipo de visita	Local	Preparação da visita	Acompanhamento da visita	Seguimento da visita
F	MOV	Guimarães	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes – Lista de <i>queries</i> e páginas do CRF para assinar e fechar pelo IP 	Não	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento
F	MOV	Coimbra	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes – Lista de <i>queries</i> e páginas do CRF para assinar e fechar pelo IP 	Não	

Legenda: MOV – *Monitoring Visit*; CRF – *Case Report Form*; IP – Investigador Principal; ME – Medicamento Experimental; TMF – *Trial Master File*.

4.2.4. Visitas de Encerramento

A Visita de Encerramento (ou *Close-out Visit* (COV), em inglês) realiza-se após todos os participantes incluídos num determinado centro terem concluído o estudo. O objetivo desta visita é verificar que os dossiês do estudo estão completos e todos os documentos estão arquivados corretamente.

Preparação de uma Visita de Encerramento

Na preparação de uma COV são revistas todas as questões pendentes registadas no relatório e na carta de seguimento da visita anterior, verificando-se quais ainda não foram resolvidas. Se o CRF for eletrónico, confirma-se também se está completo e se as *queries* estão todas resolvidas. Seguidamente, é essencial confirmar se é necessário verificar os dados fonte relativos a algum participante, para garantir que quando a base de dados é bloqueada, toda a informação está correta.

Alguns dias antes da COV, é enviado um *e-mail* de confirmação, bem como uma carta de confirmação, de forma a confirmar a data e hora agendadas, de acordo com a equipa de investigação. Em particular, nestas visitas é necessária a presença do investigador principal, do coordenador de estudos e, quando se trata de um ensaio clínico, do responsável pela equipa da farmácia. Na carta de confirmação devem ser indicados os objetivos da visita e relembrar as questões pendentes e as *queries* do CRF que ainda não foram resolvidas, bem como documentos que possam estar em falta.

Preparam-se os documentos que possam estar em falta no Dossiê do Investigador ou no Dossiê da Farmácia como, por exemplo, a correspondência da visita anterior. Em alguns ensaios clínicos, existem formulários para preencher no fim do estudo sobre a recolha de medicação para destruição ou as responsabilidades do investigador após a conclusão do estudo, que também são levados para a visita.

Como a COV é a última visita ao centro, é importante averiguar se existem documentos em falta no TMF, de modo a serem recolhidas cópias dos mesmos durante a visita. Também se preparam etiquetas para colocar nos dossiês do estudo, referindo que os dossiês e documentos do estudo não podem ser

destruídos durante 25 anos, de acordo com o Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano². Nas etiquetas de fim de estudo indica-se o mês e ano até quando os documentos devem ser guardados, os contactos do promotor e do investigador coordenador (ou principal) e, no caso de se tratar de um ensaio clínico, o respetivo número EudraCT.

Durante uma Visita de Encerramento

Durante a COV, verificam-se os dossiês do estudo, onde se arquivam os documentos que estavam em falta e confirma-se que os registos do estudo estão preenchidos corretamente. Caso seja necessário fazer VDF relativos a algum dos participantes, garante-se que todos os registos clínicos utilizados como documentos fonte estão datados e assinados pelo investigador e arquivados nos respetivos dossiês, bem como todos os eventos adversos graves foram devidamente documentados no CRF e notificados ao promotor.

Nos ensaios clínicos, revêem-se os procedimentos relacionados com o ME, como as condições de armazenamento e possíveis alterações de temperatura. Tal como nas visitas de monitorização, analisa-se a *compliance* dos participantes relativamente à toma do medicamento experimental. Ainda na farmácia, contabiliza-se a medicação e preenche-se o formulário sobre a recolha de medicação para destruição, com todas as informações relativas aos lotes e detalhes para a recolha.

Quando existem questões pendentes, estas são resolvidas com o investigador principal antes do fim da visita, garantindo que o estudo é encerrado sem assuntos pendentes. Finalmente, explicam-se ao investigador principal todas as responsabilidades que mantém após o encerramento do estudo. No caso dos ensaios clínicos, durante os 25 anos seguintes, de acordo com o Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano². De seguida, o investigador principal assina todos os registos do estudo e formulários relativos ao encerramento do estudo.

No final, colocam-se as etiquetas de fim de estudo nos dossiês e recolhe-se uma cópia de toda a documentação verificada durante a visita, bem como dos

documentos que se encontravam em falta no TMF, para arquivo e envio ao promotor.

Seguimento de uma Visita de Encerramento

Após a COV, arquivam-se as cópias recolhidas durante a visita ao centro no TMF. Tal como referido anteriormente, muitos dos TMF são eletrónicos e, por isso, ao arquivar as cópias recolhidas, o promotor tem diretamente acesso aos mesmos.

De seguida, elabora-se o relatório para o promotor, a carta e o *e-mail* de seguimento, onde se descrevem as atividades desenvolvidas durante a visita e as responsabilidades do investigador principal após o encerramento do centro.

Na tabela 9 indicam-se as tarefas realizadas em relação à preparação e seguimento de diferentes COV, bem como se foram acompanhadas.

Tabela 9. Tarefas realizadas no âmbito da preparação, acompanhamento e seguimento de uma visita de encerramento para cada estudo acompanhado, local onde a visita decorreu e indicação se foi, ou não, acompanhada a respetiva visita.

Estudo	Tipo de visita	Cidade	Preparação da visita	Acompanhamento da visita	Seguimento da visita
G	COV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta nos dossiês do estudo e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes – Elaboração de lista com os pontos do CRF em que era necessário fazer VDF – Preparar etiquetas de fim de estudo 	<p>Sim</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verificação dos dossiês do estudo e arquivo dos documentos em falta – VDF – Verificação dos registos do estudo – Contabilização do ME – Agendar recolha e destruição do ME – Reunião com o IP – Recolha de cópias dos documentos em falta no TMF 	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento – Preparação do relatório da visita – Elaboração e envio das notificações de encerramento do centro para a CEIC e para o Infarmed – Elaboração e envio da notificação de encerramento do centro para o Conselho de Administração do Hospital – Arquivo das notificações de encerramento do centro no TMF
G	COV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta nos dossiês do estudo e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes 	<p>Sim</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verificação dos dossiês do estudo e arquivo dos documentos em falta – VDF – Verificação dos registos do estudo – Contabilização do ME – Agendar recolha e destruição do ME – Reunião com o IP – Recolha de cópias dos documentos em falta no TMF 	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento – Elaboração e envio das notificações de encerramento do centro para a CEIC e para o Infarmed – Elaboração e envio da notificação de encerramento do centro para o Conselho de Administração do Hospital – Arquivo das notificações de encerramento do centro no TMF
G	COV	Porto	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta nos dossiês do estudo e aprovações desde a última MOV 	Não	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento

Estudo	Tipo de visita	Cidade	Preparação da visita	Acompanhamento da visita	Seguimento da visita
G	COV	Almada	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes 	<p>Sim</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verificação dos dossiês do estudo e arquivo dos documentos em falta – VDF – Verificação dos registos do estudo – Contabilização do ME – Agendar recolha e destruição do ME – Reunião com o IP – Recolha de cópias dos documentos em falta no TMF 	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento – Elaboração e envio das notificações de encerramento do centro para a CEIC e para o Infarmed – Elaboração e envio da notificação de encerramento do centro para o Conselho de Administração do Hospital – Arquivo das notificações de encerramento do centro no TMF
H	COV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Imprimir documentos em falta e aprovações desde a última MOV – Verificação dos pendentes – Elaboração de lista com os pontos do CRF em que era necessário fazer VDF – Preparar etiquetas de fim de estudo 	<p>Sim (Farmácia)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verificação do Dossiê da Farmácia e arquivo dos documentos em falta – Verificação dos registos do estudo – Contabilização do ME – Recolha de cópias dos documentos em falta no TMF 	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de seguimento – Elaboração e envio das notificações de encerramento do centro para a CEIC e para o Infarmed – Elaboração e envio da notificação de encerramento do centro para o Conselho de Administração do Hospital – Arquivo das notificações de encerramento do centro no TMF
I	COV	Lisboa		Não	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração e envio das notificações de encerramento do centro para a CEIC e para o Infarmed – Elaboração e envio da notificação de encerramento do centro para o Conselho de Administração do Hospital – Preenchimento do Anexo 3 (Formulário de Declaração de Conclusão de Ensaio Clínico)

Estudo	Tipo de visita	Cidade	Preparação da visita	Acompanhamento da visita	Seguimento da visita
I	COV	Porto	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Elaborar Dossiê do Investigador e Dossiê da Farmácia completos – Preparar etiquetas de fim de estudo 	Não	<ul style="list-style-type: none"> – Arquivo dos documentos recolhidos durante a visita no TMF eletrónico
I	COV	Coimbra	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Elaborar Dossiê do Investigador e Dossiê da Farmácia completos – Preparar etiquetas de fim de estudo 	Não	
J	COV remota	Viseu	<ul style="list-style-type: none"> – Elaboração da carta e <i>e-mail</i> de confirmação – Elaborar Dossiê do Investigador e Dossiê da Farmácia completos – Preparar etiquetas de fim de estudo 	Não	
J	Pré-COV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> – Imprimir documentos em falta e aprovações desde a última MOV 	<p>Sim</p> <ul style="list-style-type: none"> – Confirmar as assinaturas e respetiva data dos formulários de consentimento informado 	<ul style="list-style-type: none"> – Imprimir documentos que se encontravam em falta nos dossiês do estudo – Elaboração de documento com as informações sobre os formulários de consentimento informado – Preparar etiquetas de fim de estudo

Legenda: COV – *Close-out Visit*; MOV – *Monitoring Visit*; CRF – *Case Report Form*; VDF – Verificação de Dados Fonte; ME – Medicamento Experimental; IP – Investigador Principal; TMF – *Trial Master File*; CEIC – Comissão de Ética para a Saúde.

4.2.5. Elaboração do Relatório da Visita

No final de cada visita ao centro, quer seja de início, de monitorização ou de encerramento, elabora-se um relatório para o promotor sobre os procedimentos efetuados. Estes relatórios podem ter diferentes estruturas, dependendo das características do estudo, do seu promotor e do tipo de visita. Ao longo do estágio foi possível preparar um relatório de uma MOV, para o estudo F, e participar na elaboração do relatório de uma COV, para o estudo G.

Geralmente, o relatório é estruturado com questões às quais o monitor responde assinalando uma opção, existindo espaço para observações nos tópicos que assim o exijam. Nos relatórios das visitas de monitorização e das visitas de encerramento é comum incluir-se uma secção sobre o *status* do recrutamento geral, em que se indica o número de participantes incluídos naquele centro.

Relatório de uma Visita de Monitorização

Por norma, os relatórios das visitas de monitorização são subdivididos por assuntos: (a) equipa de investigação e recursos; (b) documentação do estudo; (c) recrutamento; (d) registo de dados; (e) informações sobre o medicamento experimental, quando aplicável, e (f) segurança.

Relativamente à **equipa de investigação**, tem de se indicar no relatório se ocorreram alterações na equipa, se todos os membros estão a desempenhar o seu papel de acordo com as funções atribuídas e se estas apenas são realizadas por pessoal autorizado. De indicar, também, se existe a necessidade de realizar algum treino.

Quanto à **documentação do estudo**, é indicado no relatório se os dossiês do estudo estão completos, se o protocolo do estudo está a ser cumprido e se ocorreram desvios do mesmo. No caso de terem ocorrido desvios, estes devem ser descritos, indicando-se de que forma foram tratados. Muitas vezes, indicam-se as últimas versões dos documentos mais relevantes, como o protocolo do estudo e o consentimento informado.

Na **secção referente ao recrutamento**, refere-se: se entraram novos participantes no estudo desde a última visita de monitorização, se foi realizada

uma revisão dos consentimentos informados dos participantes, se estes foram assinados antes da realização dos procedimentos e se a versão assinada é a mais recente. Também se indica no relatório se os critérios de seleção são cumpridos por todos os participantes.

Sobre o **registo de dados**, refere-se se foi realizada a revisão dos documentos fonte, indicando-se também se foi realizada a revisão do CRF e se estes se encontram completos. Caso tenham surgido questões sobre o CRF indica-se se estas foram esclarecidas pela equipa de investigação e se foram feitas correções ao CRF.

No caso dos ensaios clínicos, é de referir no relatório se a **informação sobre o medicamento experimental** se encontrava completa, bem como se existiu dispensa de medicação e todas as informações relativas à contabilização do ME. No caso de ter ocorrido algum problema com a medicação do estudo, também deve ser indicado na secção sobre o ME.

Relativamente à **segurança**, deve incluir-se no relatório informação sobre a ocorrência de novos EA ou EAG, assim como Suspeitas de Evento Adverso Grave Inesperado, desde a última visita de monitorização e se estes foram devidamente notificados.

Relatório de uma Visita de Encerramento

Os relatórios das visitas de encerramento, por sua vez, são subdivididos em: (a) informação geral sobre o estado do estudo; (b) documentação do estudo; (c) requisitos éticos e legais e (d) informação sobre o medicamento experimental, quando aplicável.

Como a COV é a última visita de monitorização do estudo, importa referir alguns pontos gerais sobre o estudo no relatório. Geralmente, esta informação é registada na secção da **informação geral sobre o estudo**. Assim, indica-se o número de participantes recrutados, se os requisitos relativos às notificações de segurança foram cumpridos e se a monitorização do CRF e a documentação do estudo estão completas.

Relativamente à **documentação do estudo** é de referir se os dossiês do estudo foram revistos e se encontram completos, bem como se os registos do estudo estão completos e assinados pelo investigador principal. Também se indica se foram recolhidas cópias dos registos do estudo e dos documentos relevantes.

Quanto aos **requisitos éticos e legais**, é essencial discutir com o investigador principal sobre os requisitos de armazenamento da documentação do estudo e a possibilidade de ocorrerem auditorias ao estudo, após a sua conclusão. Esta informação é, portanto, incluída no relatório de modo a ficar registado que esta informação foi transmitida.

No caso dos ensaios clínicos, indica-se ainda se a **informação sobre o medicamento experimental** e o registo de medicação estão completos, bem como se este registo está assinado pelo investigador principal. No relatório, também se deve indicar se a destruição ou devolução da medicação foi definida de acordo com o protocolo.

4.2.6. Gestão do *Trial Master File*

O TMF deve conter todos os documentos relevantes do estudo, incluindo:

- Informações sobre o promotor do estudo, os centros de ensaio e a equipa de investigação.
- Protocolo do estudo e respetivas versões.
- Formulário(s) de consentimento(s) informado(s) e respetivas versões.
- Documentos relativos ao medicamento experimental, como a Brochura do Investigador, nos ensaios clínicos.
- Aprovações das Autoridades Competentes.
- Acordos financeiros.
- Registos do estudo.

A atualização constante deste dossiê é essencial, para garantir que toda a documentação está arquivada e pronta a ser analisada perante uma inspeção ou auditoria. Desta forma, quando é obtida uma nova aprovação e no final de cada visita ao centro, o dossiê deve ser atualizado.

Durante o estágio foi feita a gestão do TMF dos estudos F a J. No final de cada visita ao centro, eram arquivadas as cópias da documentação recolhidas – registos do estudo, CV e certificados de BPC da equipa de investigação, e outros documentos considerados relevantes para os estudos em questão. Por exemplo, no caso dos estudos G e H foram arquivadas também cópias das notificações de encerramento dos centros de ensaio enviadas para as Autoridades Competentes.

4.2.7. Comunicação com os promotores

Durante o estágio, foi possível assistir a uma teleconferência do estudo E. Estas teleconferências ocorriam mensalmente e tinham como objetivo explicar o ponto de situação atual de cada país, nomeadamente, sobre o estado de pedidos de parecer ético e do recrutamento.

Dada a complexidade dos estudos F, G e H, os promotores estabeleceram a necessidade de os monitores destes estudos elaborarem relatórios mensais sobre os mesmos. Portanto, foram elaborados relatórios mensais para estes três estudos. Nestes relatórios, eram incluídas as notificações ou pedidos de autorização e parecer enviados para as Autoridades Competentes, bem como as respetivas datas de autorização. Relativamente às visitas aos centros, indicavam-se as datas e tipo das visitas a cada centro. Por fim, referiam-se notas relevantes sobre o estudo, como as visitas agendadas a cada centro.

4.3. Coordenação de estudos clínicos

Na coordenação de estudos clínicos é feita uma gestão administrativa do estudo ao nível do centro de ensaio, onde são acompanhadas as equipas de investigação. Nesta secção encontram-se descritas as diferentes tarefas realizadas no âmbito da coordenação de estudos clínicos.

Na tabela 10 estão sintetizadas as atividades desenvolvidas no âmbito dos estudos acompanhados em coordenação de estudos clínicos.

Tabela 10. Síntese das atividades desenvolvidas no âmbito de cada estudo acompanhado na coordenação de estudos clínicos.

Estudo	Submissão à CES e ao Conselho de Administração	Acompanhamento de Visitas de Início	Organização dos Dossiês dos Doentes	Identificação de potenciais participantes	Acompanhamento diário de equipas de investigação	Preenchimento de CRF e resolução de queries	Gestão de amostras biológicas
A1	X						
B1		X				X	
C1		X	X				
D1			X				
E1			X				
F1			X				
G1			X	X	X	X	
H1				X			
I1					X		X
J1					X		
K1					X		
L1					X	X	
M1					X	X	
N1					X	X	
O1						X	
P1						X	
Q1						X	
R1						X	

Legenda: CES – Comissão de Ética para a Saúde; CRF – Case Report Form.

4.3.1. Submissão de estudos clínicos à Comissão de Ética Local e ao Conselho de Administração

Os estudos observacionais carecem de um parecer ético favorável da CES local. Do mesmo modo, para realizar um estudo observacional no CHLO, é necessário obter a aprovação do Conselho de Administração. Nesse sentido, durante o estágio foi elaborado o dossiê de submissão à CES e ao Conselho de Administração, do estudo A1. Os dossiês de submissão são idênticos e incluem os seguintes documentos:

1. Carta de apresentação do estudo.

2. Sinopse do estudo, em português.
3. Protocolo do estudo.
4. Informação para o doente e consentimento informado.
5. Formulário do CRF.
6. Carta de apresentação do estudo ao Diretor de Serviço.
7. Carta do Diretor de Serviço, onde se realizará o estudo.
8. Carta do Diretor Clínico.
9. Termo de responsabilidade do investigador principal.
10. CV e Certificados de BPC da equipa de investigação.

Neste sentido, foi elaborada a carta de apresentação do estudo onde se indica qual é o tipo de estudo, a sua duração, o objetivo, a população em estudo e o número de participantes que se pretende recrutar. No caso de ser dirigida à CES é feito um pedido de parecer. Caso a carta de apresentação seja dirigida ao Conselho de Administração é feito um pedido de autorização.

Elaborou-se também a carta do Diretor de Serviço, onde se realizaria o estudo. Neste documento, declara-se que o Diretor dá autorização e que o serviço tem as condições necessárias para a realização do estudo. Nomeiam-se os membros da equipa autorizados a participar no estudo e o Diretor de Serviço assina e data o documento.

Por fim, elaborou-se o Termo de responsabilidade em que o investigador principal declara que o estudo será realizado de acordo com as BPC, assinando e datando.

4.3.2. Acompanhamento de Visitas de Início

Ao longo do estágio foi possível acompanhar a SIV dos estudos B1 e C1. Como referido anteriormente, as SIV definem o momento a partir do qual o centro de ensaio se encontra preparado para iniciar o *screening* e o recrutamento de participantes para o estudo.

Durante a SIV, os monitores apresentam o estudo à equipa de investigação, focando os pontos essenciais do protocolo do estudo, como os critérios de elegibilidade e os procedimentos mais complexos. No final, existe um momento para esclarecimento de dúvidas da equipa e são assinados os registos do estudo – *Delegation log* e *Trainig log*.

4.3.3. Organização e atualização de Dossiês dos Doentes

Para muitos estudos clínicos, na SIV, são fornecidos Dossiês dos Doentes ao centro de ensaio onde são arquivados os documentos fonte relativos às visitas dos participantes. Assim, os dados recolhidos no *screening* e durante as visitas dos participantes são arquivados nestes dossiês, que devem ser sempre mantidos atualizados.

Em alguns casos, são preparados documentos de apoio à equipa de investigação para a recolha de dados, que constituem documentos fonte. Desta forma, o preenchimento do CRF é facilitado, uma vez que se diminui a ocorrência de erros na transcrição.

Para o estudo C1 foram preparados os seguintes documentos:

- Folha de registo da história médica.
- Folha de registo da medicação concomitante.
- Folha de registo de eventos adversos.

Para o estudo D1 foi preparada uma folha de enfermagem para registo do peso, altura, temperatura corporal e tensão arterial, de acordo com os dados necessários para preenchimento do CRF.

Para o estudo E1 foi preparado o Dossiê dos Doentes com o consentimento informado a ser entregue ao doente e o questionário a ser preenchido, no âmbito do estudo.

Ao Dossiê dos Doentes do estudo F1, foram acrescentados novos formulários de consentimento informado e novos questionários para o recrutamento de novos participantes.

Antes da visita de monitorização do estudo G1, foram revistos os Dossiês dos Doentes e arquivados os resultados dos exames e análises, assinados e datados pelo investigador.

4.3.4. Organização e atualização do Dossiê do Investigador

No Dossiê do Investigador são arquivados os documentos relativos ao estudo clínico no centro de ensaio, tais como:

- O protocolo do estudo e respetivas versões.
- Informações sobre o medicamento experimental, como a Brochura do Investigador.
- Informações sobre a equipa de investigação.
- Formulário de consentimento informado e respetivas versões.
- Aprovações das Autoridades Competentes.
- Registos do estudo.
- Manual do CRF.
- Registos de eventos adversos.

Portanto, no Dossiê do Investigador são arquivados documentos relevantes do estudo, pelo que a sua atualização constante é importante. Como parte da gestão deste tipo de dossiês, foram arquivados os CV e certificados de BPC no Dossiê do Investigador de um dos ensaios clínicos em curso no CHLO.

4.3.5. Identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos

Para ajudar a equipa de investigação no recrutamento de participantes, os coordenadores de estudos clínicos participam na identificação de participantes. Neste sentido, a partir de uma lista de doentes com a patologia em estudo, por exemplo, o coordenador identifica aqueles que cumprem os critérios de inclusão principais e que não cumprem os critérios de exclusão principais. Desta forma, obtém-se uma lista de potenciais participantes para o estudo clínico em questão, que é entregue aos investigadores, que farão a seleção final e apresentarão o estudo ao respetivo doente.

Durante o estágio, foi possível participar na identificação de potenciais participantes para o estudo G1, através de um *pré-screening*. Para tal, elaborava-se uma lista através da qual o investigador identificava os possíveis participantes, para obtenção do consentimento informado.

De modo semelhante, para o estudo H1, elaborou-se uma lista com os doentes que cumpriam os critérios de inclusão principais e que não cumpriam os critérios de exclusão principais.

4.3.6. Acompanhamento diário das equipas de investigação

O coordenador de estudos é responsável pela gestão administrativa dos estudos clínicos e acompanha diariamente as equipas de investigação, desempenhando diferentes tarefas. Neste contexto, destaca-se o acompanhamento da equipa durante as visitas dos participantes ao centro de ensaio.

O acompanhamento da equipa de investigação durante as visitas é fulcral na articulação entre serviços, especialmente, nos estudos mais complexos. O coordenador de estudos guia o participante durante a visita, acompanhando o trabalho da equipa e garantindo a correta execução do protocolo. Isto é, quando é necessário realizar um exame, por exemplo, o coordenador acompanha o participante até ao local onde é feito esse exame. Do mesmo modo, acompanha-o até à consulta com o médico e garante que não ficam dúvidas por esclarecer antes de se ir embora.

Na tabela 11 encontram-se descritas as visitas que foram acompanhadas durante o estágio.

Tabela 11. Tarefas realizadas no âmbito do acompanhamento de participantes durante a visita do respetivo estudo.

Estudo	Tipo de Visita	Tarefas
I1	Tratamento (duas visitas)	<ul style="list-style-type: none"> – Obtenção de novo consentimento – Acompanhamento do participante até ao laboratório para a realização das análises clínicas – Preenchimento de questionários em <i>tablet</i> – Fazer cópia do Diário do Doente e arquivo no Dossiê do Doente – Recolha e contagem da medicação não tomada – Acompanhamento do participante à consulta do estudo – Aleatorização da medicação através do sistema IWRS – Preparação e envio das amostras biológicas para o laboratório central, a temperatura ambiente
J1	Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> – Acompanhamento do participante à consulta do estudo
K1	Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> – Acompanhamento do participante à consulta do estudo – Aleatorização da medicação através do sistema IWRS – Verificar folha de registo da medicação

Estudo	Tipo de Visita	Tarefas
L1	Fim de tratamento	<ul style="list-style-type: none"> – Acompanhamento do participante à consulta do estudo – Acompanhamento do participante para realização do ECG
M1	Fim de estudo	<ul style="list-style-type: none"> – Acompanhamento do participante à consulta do estudo – Acompanhamento do participante para realização do ECG

Legenda: IWRS – *Interactive Web Response System*; ECG – Eletrocardiograma.

No final de cada visita, é agendada a visita seguinte de acordo com a disponibilidade da equipa de investigação e com o protocolo do estudo. O coordenador de estudos garante que todos os serviços envolvidos numa determinada visita estão disponíveis e coordenados para a execução dos respetivos procedimentos.

Para suporte da equipa de investigação do estudo N1, foi elaborado um documento com as datas previstas das consultas de cada participante e respetiva janela, onde deveria ocorrer a respetiva consulta.

Além disso, os coordenadores de estudos clínicos apoiam as equipas de investigação noutras tarefas fundamentais. De salientar, por exemplo, a notificação de EAG. Para o estudo G1, foi elaborada a notificação de EAG com o investigador do estudo. Após o preenchimento e assinatura do formulário de notificação com o investigador, este documento foi digitalizado e enviado para o monitor do estudo clínico.

Uma forma de manter as equipas de investigação motivadas é reunir com as equipas para falar sobre os estudos em curso. Assim, foi possível assistir a uma reunião do Serviço de Oncologia com a coordenação de estudos clínicos. Esta reunião teve como objetivos relembrar os estudos a decorrer, ou a iniciar, neste serviço e indicar o ponto de situação de cada um. Abordou-se, ainda, o recrutamento e as estratégias para atingir o número esperado nos diferentes estudos. Esta é uma forma de chamar a atenção dos investigadores para os estudos cujo recrutamento não está a ser tão bom quanto o esperado, por exemplo.

Como forma de acompanhar o recrutamento dos diferentes estudos clínicos, a equipa de coordenação revê o estado do recrutamento nas suas reuniões

semanais. Desta forma, é possível perceber quais as equipas que têm de ser mais acompanhadas ou se é necessário ajudar os investigadores na identificação de potenciais participantes.

4.3.7. Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados

Em todos os estudos clínicos existe um CRF, que consiste num formulário onde são registados os dados recolhidos no âmbito do estudo, necessários para a análise dos resultados. A introdução de dados nestes formulários é, muitas vezes, responsabilidade do coordenador de estudos.

Após a visita de um participante, os dados devem ser introduzidos no CRF num dado período de tempo, consoante o estudo clínico. O coordenador de estudos preenche o CRF de acordo com os registos médicos e os resultados das análises e/ou exames clínicos, que se encontram no Dossiê dos Doentes, revistos pelo investigador.

A longo do estágio foram preenchidos os CRF dos estudos B1, G1 e L1 a Q1. Todos os formulários eram diferentes, embora fossem todos eletrónicos.

Adicionalmente, foram resolvidas *queries* nos CRF dos estudos B1 e G1 relativas à medicação concomitante dos participantes e eventos adversos ocorridos. Em ambos os casos, foi revista a medicação concomitante, de modo a responder às *queries* da forma mais completa possível. Relativamente aos eventos adversos, estes foram revistos com o investigador, de forma a resolver as questões levantadas.

Para o estudo R1, foram resolvidas *queries* relativas à notificação da ocorrência de um EAG com a investigadora do estudo.

4.3.8. Gestão de amostras biológicas

A gestão de amostras biológicas durante um estudo clínico inclui todas as tarefas desde a identificação, colheita, processamento, manuseamento, armazenamento, análise e destruição.

Geralmente, os kits para a recolha de amostras biológicas no âmbito de um estudo clínico são preparados previamente e entregues aos centros de ensaio já

preparados. No caso do estudo I1, o kit incluía os frascos necessários para a colheita de amostras para cada análise que seria efetuada e as etiquetas para a identificação dos mesmos.

Assim, no dia da visita, apenas foi colocado o número do participante do estudo em cada frasco. De seguida, o kit foi entregue no laboratório, onde foi feita a colheita das amostras. Após o processamento inicial no laboratório do hospital, as amostras foram recolhidas pelo coordenador de estudos. Uma vez que estas amostras tinham de ser enviadas para o laboratório central a temperatura ambiente, foram acondicionadas de acordo com o protocolo. O transporte de amostras biológicas é agendado previamente, de modo a garantir que são enviadas para o laboratório central no dia da visita, sempre que possível.

De notar que antes de cada visita, é verificada a data de validade dos kits para a colheita de amostras biológicas. Quando os kits se encontram próximos da data de validade, o coordenador de estudos faz a encomenda de novos kits. Deste modo, foi feita uma encomenda de novos kits para um dos estudos através de uma plataforma online.

Os kits que atingiram a data de validade foram desmanchados, tendo sido aproveitado o material para as aulas lecionadas na faculdade.

4.3.9. Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso

Para permitir uma organização mais eficaz dos estudos em curso no CHLO, a equipa de coordenação criou diferentes bases de dados, entre as quais:

- Uma base de submissões.
- Uma base de estudos clínicos aprovados no CHLO e respetivas informações (características do estudo, promotor, área terapêutica, investigador principal, *status* do estudo, entre outras).
- Uma base de recrutamento dos estudos clínicos.
- Uma base de pagamentos às equipas.

Estas bases de dados são mantidas sempre atualizadas, pelo que a equipa de coordenação tem sempre acesso ao ponto de situação de cada estudo clínico.

Durante o estágio, foi possível participar na atualização destas bases de dados, bem como compreender de que forma são feitos os pagamentos às equipas de investigação.

Quando é feita uma submissão para aprovação do Conselho de Administração ou pedido de parecer da CES, o estudo clínico é adicionado à base de submissões, como foi o caso do estudo A1. Nesta base de dados, coloca-se a data da submissão dos pedidos e, no final, o resultado da autorização ou parecer e respetiva data.

Sempre que um estudo clínico é aprovado pelo Conselho de Administração e pela CES, adiciona-se à base de dados dos estudos clínicos aprovados. Deste modo, as informações principais sobre o estudo ficam registadas num local de consulta fácil e rápida, mantendo-se sempre atualizado o ponto de situação do estudo. Este procedimento foi realizado, por exemplo, para o estudo D1. Simultaneamente a estas atualizações, é digitalizado e arquivado o acordo financeiro do respetivo estudo. Desta forma, fica disponível a toda a equipa da coordenação de estudos clínicos para a realização dos pagamentos às equipas de investigação.

O recrutamento de cada estudo clínico é acompanhado junto da equipa de investigação. Quando são recrutados novos participantes, essa informação é registada na base de dados do recrutamento dos estudos clínicos. Um desses casos foi o estudo F1, em que foram adicionados os novos participantes recrutados à base de dados do recrutamento.

O Acordo Financeiro entre o promotor e o centro de um ensaio clínico define os valores para cada visita dos participantes. A partir desses valores é feito um pedido de emissão de fatura ao centro de ensaio, consoante as visitas que tenham acontecido e os procedimentos que foram efetuados. A fatura emitida é enviada para o promotor. Depois do pagamento ser efetivado pelo promotor, é gerada uma guia de receita no centro de ensaio.

Neste caso, a equipa de coordenação de estudos clínicos é responsável por elaborar um documento com a distribuição de verbas, referente à guia de receita obtida. Esta distribuição é feita em conjunto com o investigador principal e

conforme o acordo financeiro. O documento com a distribuição de verbas é enviado para o Conselho de Administração para aprovação. Após esta aprovação é feito o pagamento à equipa de investigação.

Na figura 5, encontra-se esquematizado o processo de pagamento às equipas de investigação.

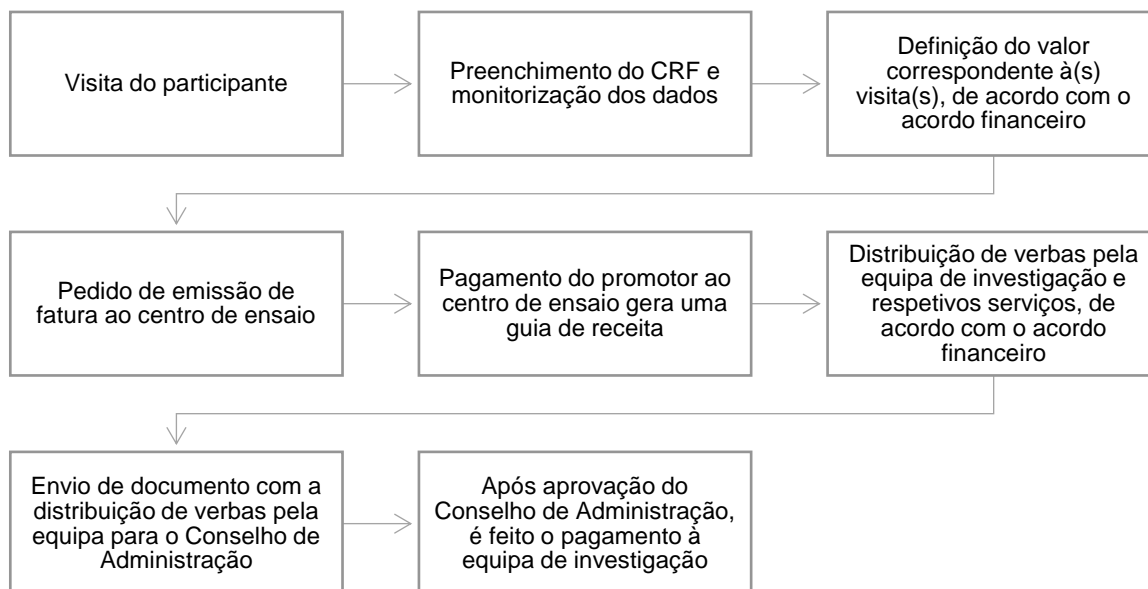


Figura 5. Esquematização do processo de pagamento às equipas de investigação.

Legenda: *CRF* – Case Report Form.

Durante o estágio foi elaborado o documento da distribuição de verbas para dois ensaios clínicos.

4.4. Sistema de Gestão da Qualidade

No âmbito da Certificação da ECRIN de Centros de Gestão de Dados, foi proposta a participação na elaboração do Sistema de Gestão da Qualidade da NOVA CRU.

O Sistema de Gestão da Qualidade documenta os processos, os procedimentos e as responsabilidades, de forma a atingir as políticas de qualidade e os objetivos da instituição. Esta documentação é feita através do desenvolvimento de Procedimentos Operacionais Normalizados (ou *Standard Operating Procedures* (SOP), sigla em inglês).

Neste sentido, foi elaborado o SOP relativo à submissão dos pedidos de parecer ético e autorização regulamentar para a realização de um ensaio clínico, seguindo a estrutura habitual que inclui:

1. Objetivo.
2. Âmbito.
3. Abreviaturas e definições.
4. Responsabilidades.
5. Procedimento.
6. Referências.
7. Documentos relacionados.
8. Histórico de revisões.

Neste caso, o procedimento foi dividido em três processos: (i) documentos e informação essencial; (ii) aprovação de estudos clínicos e (iii) aprovação de alterações substanciais.

Foram, também, elaborados os seguintes documentos associados a este SOP:

- formulários e *checklists* dos documentos que é necessário recolher ou elaborar, para ensaios clínicos com medicamento experimental e para estudos clínicos com dispositivos médicos;
- formulários e *checklists* dos documentos que devem ser entregues pelo promotor e pelo centro de ensaio, para ensaios clínicos com medicamento experimental e para estudos clínicos com dispositivos médicos;
- lista de verificação de documentos a entregar à CEIC, para ensaios clínicos com medicamento experimental e para estudos clínicos com dispositivos médicos;
- lista de verificação de documentos a entregar ao Infarmed, para ensaios clínicos com medicamento experimental e para estudos clínicos com dispositivos médicos;
- instrução de trabalho para a execução do pedido de isenção do pagamento de taxas.

5. Plano de gestão do risco

Como em qualquer projeto, podem ser identificados riscos associados à realização do estágio. Por isso, foi desenvolvido um plano de gestão do risco para evitar e mitigar possíveis riscos associados a este projeto. Esta planificação foi iniciada numa das aulas da Unidade Curricular de Redação e Comunicação Científica.

Primeiramente, identificaram-se os riscos associados ao desenvolvimento do estágio em monitorização e coordenação de estudos clínicos. Cada risco identificado foi associado a um efeito positivo ou negativo, uma vez que um risco representa a possibilidade de um acontecimento, podendo este ser positivo ou negativo. De seguida, atribuiu-se um valor entre 1 e 4 à probabilidade de acontecimento de cada risco, sendo que 1 corresponde ao menos provável e 4 ao mais provável. Do mesmo modo, atribuiu-se um valor entre 1 e 4 à severidade do risco, sendo que 1 corresponde ao menos severo e 4 ao mais severo. A partir da multiplicação destes valores, obtém-se um valor de pontuação para cada risco que, através de uma matriz (Anexo A), permite classificá-lo como baixo, moderado ou elevado. De notar que a matriz utilizada foi disponibilizada em aula pelas docentes. Finalmente, para cada risco com possível impacto negativo é definida uma estratégia de mitigação.

Na tabela 12 apresentam-se os riscos identificados divididos por três categorias: i) características do projeto ou das tarefas desenvolvidas; ii) infraestruturas ou recursos; iii) comunicação ou relações humanas.

Tabela 12. Riscos identificados para o desenvolvimento do estágio em monitorização e coordenação de estudos clínicos, por categorias, bem como as respetivas estratégias de mitigação. Classificação do efeito positivo ou negativo de cada risco no projeto, probabilidade de acontecimento (entre 1 e 4), severidade (entre 1 e 4) e pontuação. As pontuações a cor verde representam riscos baixos e a cor amarela representam riscos moderados.

Categorias	Riscos	Efeito	Probabilidade (1-4)	Severidade (1-4)	Pontuação	Estratégias de mitigação
Características do projeto ou das tarefas desenvolvidas	Perda de continuidade nas tarefas, pela alternância entre as atividades de monitorização e as atividades de coordenação de estudos clínicos	Negativo	3	3	9	Rever continuamente as atividades realizadas
	Constante adaptação a novos projetos	Negativo	3	2	6	Organização e gestão de tempo
		Positivo	3	-	-	-
	Não cumprimento de todas as tarefas do plano de estágio	Negativo	2	3	6	Foco nas tarefas primárias Melhor gestão do tempo
	Não cumprimento do tempo programado de estágio	Negativo	1	4	4	Ajustar os dias de estágio ou as horas realizadas por dia
	Obter uma visão geral das tarefas executadas na gestão de um estudo clínico	Positivo	3	-	-	-
Infraestruturas ou recursos	Impossibilidade de acompanhamento de visitas ao centro de ensaio por sobreposição com atividades curriculares	Negativo	1	2	2	Instituição de acolhimento ajustar os dias de visitas aos centros de ensaio
	Impossibilidade de acompanhamento de visitas ao centro de ensaio por oposição de parceiros	Negativo	1	2	2	Instituição de acolhimento garantir o aviso prévio e a autorização do centro ou da equipa de investigação para a participação de um elemento externo à Instituição
	Atraso na execução das tarefas, por indisponibilidade de recursos	Negativo	1	2	2	Organização e gestão de tempo
	Perda de continuidade na execução de tarefas, por indisponibilidade de recursos	Negativo	1	2	2	Otimização da execução das tarefas

Categorias	Riscos	Efeito	Probabilidade (1-4)	Severidade (1-4)	Pontuação	Estratégias de mitigação
Comunicação ou relações humanas	Constante adaptação a novas pessoas	Negativo	4	2	8	Promoção de um bom ambiente de trabalho Assertividade e clareza na comunicação com as pessoas envolvidas no projeto
		Positivo	4	-	-	-
	Falha de comunicação ou na cadeia de transmissão de informação relativa à execução de uma tarefa	Negativo	1	3	3	Esclarecer os pontos mais complexos da tarefa Perceber os momentos de maior e menor disponibilidade dos elementos da equipa para o esclarecimento de dúvidas
	Dificuldade de adaptação à instituição de acolhimento	Negativo	1	2	2	Maior envolvimento nos projetos de trabalho em curso
	Independência e autonomia nas tarefas realizadas	Positivo	2	-	-	-

6. Conclusões

Numa fase inicial, o trabalho desenvolvido baseou-se na observação e em tarefas mais simples. Esta fase foi importante para perceber de forma clara o funcionamento de cada atividade e adquirir os conhecimentos necessários para o seu desenvolvimento de forma independente. Posteriormente, foi dada uma independência gradual para a realização das tarefas, sendo que em janeiro já existia uma grande independência para tal.

Devido ao tipo de tarefas desempenhadas em coordenação de estudos clínicos, houve mais períodos de observação do que no caso das atividades de *start-up* e de monitorização. Contudo, em todas as áreas foi possível adquirir os conhecimentos necessários para o desenvolvimento do respetivo trabalho.

A oportunidade de elaborar documentos tão diversificados, no âmbito da submissão de pedidos de aprovação e parecer ético permitiu compreender as fases de submissão e aprovação dos diferentes tipos de estudos clínicos. Do mesmo modo, possibilitou aprofundar os conhecimentos sobre o contacto entre o promotor e as Autoridades Competentes. O acompanhamento da gestão dos diferentes estudos também foi importante para esta aprendizagem.

A possibilidade de preparar, acompanhar e fazer o seguimento das diferentes visitas de monitorização permitiu interiorizar os procedimentos realizados no contexto da monitorização de estudos clínicos. As tarefas relativas à comunicação com os promotores que foram desenvolvidas permitiram compreender que, consoante a complexidade do estudo, podem ser adotados métodos diferentes para acompanhar a evolução do estudo. Desta forma, o monitor deve estar preparado para comunicar através do meio escolhido, mantendo o promotor sempre a par do ponto de situação do estudo em cada centro de ensaio à sua responsabilidade.

Na coordenação de estudos clínicos, foi possível acompanhar diferentes estudos clínicos e equipas de investigação, o que permitiu observar dinâmicas de trabalho distintas. Por isso, e pela diversidade de tarefas realizadas nesse contexto, o estágio em coordenação de estudos clínicos permitiu adquirir ferramentas essenciais no trabalho em equipa.

A coordenação e a monitorização de estudos clínicos, em conjunto, permitiram obter um conhecimento aprofundado sobre a implementação e condução de um estudo clínico. Por estas fases terem sido observadas através de perspetivas diferentes, permitiu adquirir uma capacidade de análise e resolução de problemas diferente, com abertura a soluções mais flexíveis.

Esta experiência permitiu compreender a relação que existe entre a coordenação e a monitorização de estudos clínicos, bem como a sua importância para o melhor desenvolvimento do projeto de investigação. Pela diversidade de estudos acompanhados, também foi possível perceber que o acompanhamento feito a cada estudo deve ser adaptado às características que lhe são inerentes. Por isso, ainda que existam procedimentos básicos definidos, a sua aplicação deve ser modelada de acordo com as características do estudo.

O facto de ter contactado com muitas pessoas diferentes permitiu aperfeiçoar as capacidades de comunicação. Por sua vez, a elaboração de diferentes documentos ao longo estágio possibilitou aperfeiçoar a escrita de documentos oficiais.

Inicialmente, as atividades de *start-up* e monitorização iriam ser realizadas por períodos alternados com períodos de atividades em coordenação de estudos clínicos. Isto é, o estágio iria incluir períodos de desenvolvimento de atividades na NOVA CRU, alternados com períodos de desenvolvimento de atividades no CHLO. Neste período, surgiu como dificuldade conseguir seguir as tarefas sem que ocorresse uma perda de continuidade, o que exigiu um maior esforço de organização e atenção.

A partir de janeiro, este plano foi alterado, permitindo a realização de atividades em ambas as instituições acolhedoras sem períodos de alternância, ou seja, todas as semanas eram realizadas atividades nos dois locais. Com esta alteração, surgiu um novo desafio: concluir as tarefas do estágio em prazos mais rigorosos. Assim, foi possível aperfeiçoar também as técnicas de organização e gestão de tempo.

A independência fornecida para a realização das tarefas propostas também contribuiu para o aperfeiçoamento das técnicas referidas anteriormente. Além

disso, favoreceu o desenvolvimento de um grande senso de responsabilidade, dado que as tarefas realizadas representavam o trabalho desenvolvido pelas instituições acolhedoras.

No decorrer do estágio surgiram algumas imprevisibilidades, nomeadamente, problemas técnicos (como, por exemplo, falhas na rede dos sistemas informáticos) e a suspensão do estágio devido ao contexto da pandemia de COVID-19. Após esta suspensão, o estágio foi retomado em regime *home-based*. Esta situação condicionou o tempo de estágio normal, assim como o tempo de contacto com as várias atividades. Estes desafios, assim como os que surgiram ao longo do estágio, permitiram desenvolver uma maior resiliência.

Em suma, foi possível atingir todos os objetivos do estágio propostos, tendo-se atingido metas importantes, ainda que algumas não tivessem sido definidas inicialmente. Portanto, pode se concluir que esta experiência culminou numa aprendizagem rica e diversificada.

CAPÍTULO II

1. Implicações do Regulamento sobre a Proteção de Dados Pessoais na Investigação Clínica

De acordo com a Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia, “todas as pessoas têm direito à proteção dos dados de carácter pessoal que lhes digam respeito”. Deste modo, os dados pessoais devem ser objeto de um tratamento leal, para propósitos específicos e com base no consentimento do titular dos dados.¹¹ Nesse sentido, surgiu o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD), que estabelece regras relativamente à proteção das pessoas no que respeita ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados.¹²

Enquanto que o RGPD garante a proteção dos indivíduos relativamente ao tratamento de dados pessoais e estabelece uma harmonia nas regras sobre o seu movimento, o Regulamento nº 536/2014 (relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano) tem como objetivo uniformizar as regras para o desenvolvimento de ensaios clínicos na União Europeia (UE).¹³ O Regulamento relativo aos ensaios clínicos refere que os Estados Membros devem aplicar a Diretiva 95/46/EC ao tratamento de dados pessoais.^{2,13} Contudo, esta Diretiva foi revogada pelo RGPD, que traz algumas mudanças significativas com impacto sobre o tratamento de dados pessoais. O RGPD também faz referência à legislação respeitante aos ensaios clínicos, podendo concluir-se que ambas as legislações se aplicam simultaneamente. Nesse sentido, é importante perceber as implicações do RGPD no âmbito da investigação clínica.^{13,14}

1.1. Dados pessoais

Os dados pessoais são informação relativa a uma pessoa viva, identificada ou identificável, incluindo o conjunto de informações distintas que permitam identificar uma determinada pessoa. No contexto do RGPD, os dados que tenham sido descaracterizados, codificados ou pseudonimizados, isto é, que podem ser atribuídos a uma determinada pessoa através da utilização de informação adicional, também se consideram dados pessoais. Os dados genéticos são relativos a características genéticas, hereditárias ou adquiridas, que fornecem

informação única sobre a fisiologia ou a saúde de um indivíduo e que resultam, nomeadamente, da análise de amostras biológicas dessa pessoa. Por sua vez, os dados biométricos referem-se aos dados pessoais resultantes de um tratamento técnico específico relativo a características físicas, psicológicas ou de comportamento, que permitem identificar inequivocamente uma determinada pessoa. Por fim, os dados relativos à saúde compreendem os dados relacionados com a saúde física ou mental de uma determinada pessoa, incluindo a prestação de cuidados de saúde, que revelam informações sobre o seu estado de saúde.^{12,14}

Em investigação clínica, podem ser colhidas amostras biológicas (e que, por isso, contêm material genético), no âmbito de investigações futuras. Do mesmo modo, em muitos estudos, são recolhidas informações como o peso e a altura da pessoa, por exemplo, que se incluem nos dados biométricos e, ainda, informações sobre doenças concomitantes, que pertencem aos dados relativos à saúde. Por isso, a informação referente a dados genéticos, biométricos ou relativos à saúde, que é recolhida no âmbito de um estudo clínico, ou criada como parte do mesmo, e que é necessária para a sua condução, consistem em dados pessoais dos participantes.

1.2. O tratamento de dados pessoais

O tratamento de dados pessoais inclui qualquer operação efetuada sobre esses dados, desde a recolha, registo, organização até ao armazenamento, entre outras, através de meios automatizados ou não. Um tratamento inadequado dos dados pessoais pode originar riscos significativos para os direitos e liberdades do seu titular, podendo resultar em danos físicos, materiais ou não-materiais (como, por exemplo, a discriminação). Dada a sensibilidade dos dados pessoais em relação aos direitos e liberdades fundamentais das pessoas, existem seis princípios relativos ao tratamento de dados pessoais que devem ser cumpridos¹²:

1. Licitude, justiça e transparência. O tratamento de dados pessoais deve ser “lícito, justo e transparente relativamente ao titular dos mesmos”.
2. Limitação das finalidades. A recolha de dados deve ser realizada para finalidades específicas, explícitas e legítimas. Por isso, os dados não

podem ser tratados posteriormente de forma incompatível com as finalidades definidas inicialmente. Contudo, excetuam-se os casos cujos fins do tratamento posterior sejam o arquivo público, a investigação científica ou histórica, ou estatísticos, por não se considerarem incompatíveis com as finalidades iniciais.

3. Minimização dos dados. Os dados pessoais recolhidos devem ser “adequados, relevantes e limitados ao necessário para o propósito do seu tratamento”.
4. Exatidão. Deve garantir-se que os dados pessoais são “exatos e, quando necessário, mantidos atualizados”.
5. Limitação da conservação. Os dados pessoais só devem ser armazenados, sob uma forma que permite identificar o seu titular, durante o período necessário para a finalidade que requer o seu tratamento. O período em que esses dados são conservados poderá ser maior, desde que os fins do seu tratamento sejam apenas o arquivo público, a investigação científica ou histórica, ou estatísticos.
6. Responsabilidade. Deverão ser adotadas medidas técnicas ou organizativas adequadas, que garantam que os dados pessoais são tratados de forma segura, conferindo proteção contra o tratamento não autorizado ou ilícito e contra a perda, destruição ou danificação accidental dos dados.

Estes princípios devem ser aplicados a qualquer informação relativa a uma pessoa identificada ou identificável. Para determinar se uma pessoa é identificável, é importante considerar todos os meios que possam ser razoavelmente utilizados para identificar o indivíduo direta ou indiretamente. Por isso, os princípios enumerados não se aplicam a informação anónima, isto é, a informação que não identifica nem permite identificar uma pessoa, ou a dados pessoais tornados anónimos. Importa referir que os dados apenas são verdadeiramente anonimizados, quando a anonimização é irreversível.^{12,14}

O RGPD prevê a existência de, pelo menos, uma Autoridade pública independente para a supervisão da aplicação do mesmo Regulamento, em cada Estado-Membro.¹² Em Portugal, a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) é a Autoridade Nacional de Controlo de Dados Pessoais. Apesar da existência desta Autoridade, o RGPD não obriga a sua notificação prévia de tratamento de dados pessoais.¹⁴

1.3. O tratamento de dados pessoais em investigação clínica

Um estudo clínico é desenhado de modo a produzir informação robusta e confiável, garantindo que os direitos, dignidade e bem-estar dos participantes são protegidos e prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade. Consequentemente, surge a responsabilidade do promotor e do investigador garantirem que o estudo é desenvolvido de acordo com o protocolo e os princípios das BPC.^{1,2} Adicionalmente, o Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano requer que a informação seja registada, processada, tratada e armazenada pelo promotor ou investigador. Deste modo, a informação pode ser reportada, interpretada e verificada, preservando a confidencialidade dos registos e dos dados pessoais.^{2,15}

As operações de tratamento de dados relacionadas com um protocolo de estudo, desde o início do ensaio clínico até à eliminação de todos os documentos após o período de arquivo, incluindo os dados na Autorização de Introdução no Mercado (AIM), devem ser compreendidas como uma utilização primária dos dados do ensaio clínico. Contudo, nem todo o processamento de dados relacionado com tal utilização primária segue o mesmo propósito e a mesma base jurídica. Nomeadamente, as operações de tratamento de dados que se relacionam exclusivamente com as atividades de investigação devem ser distinguidas das que são relativas ao propósito da proteção da saúde. Estas duas categorias de operações de tratamento de dados não se enquadram na mesma base jurídica.^{13,15}

1.3.1. Tratamento de dados pessoais relacionado com propósitos de segurança e fiabilidade

O tratamento de dados efetuado para manter a conformidade com uma obrigação legal, a que o responsável está sujeito, pode ser justificado pelo Artigo 6º do RGPD como um tratamento lícito.^{12,13} Por conseguinte, as obrigações do promotor ou investigador impostas pelo Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano são consideradas necessárias para o cumprimento de obrigações legais. O mesmo se aplica à divulgação de informação sobre o ensaio clínico às Autoridades nacionais, no âmbito de uma inspeção, em concordância com as leis nacionais pertinentes.^{2,13,15}

Das obrigações do promotor, destacam-se atividades como: (a) reportar os resultados do estudo; (b) efetuar as notificações de segurança e (c) arquivar o processo permanente do ensaio clínico durante 25 anos e os dossiês médicos dos participantes durante o período prescrito pela legislação nacional.²

1.3.2. Tratamento de dados exclusivamente relacionados com atividades de investigação

Por sua vez, o tratamento de dados relacionados unicamente com atividades de investigação, no âmbito de um ensaio clínico, não deriva de uma obrigação legal. Segundo o parecer do Comité Europeu para a Proteção de Dados (ou *European Data Protection Board* (EDPB), em inglês), as atividades relacionadas com investigação podem ser abrangidas por três bases jurídicas diferentes, dependendo das circunstâncias associadas ao ensaio clínico: (a) consentimento explícito do titular dos dados; (b) a necessidade do tratamento de dados para o exercício de funções de interesse público; (c) a necessidade do tratamento de dados para efeito dos interesses legítimos prosseguidos pelo responsável.¹³

a) Consentimento explícito do titular dos dados

Sob o RGPD, o consentimento deve ser informado, específico, inequívoco, voluntário e, quando é utilizado para justificar o tratamento de categorias especiais de dados, como dados de saúde, o consentimento deve, ainda, ser explícito (nº 2 (alínea a) do Artigo 9º).¹² De reforçar que o consentimento voluntário implica uma escolha e controlo real para o titular

dos dados pessoais. Além disso, o consentimento não deve providenciar uma base jurídica válida para o tratamento de dados pessoais num caso específico, em que exista um desequilíbrio claro entre o titular e o responsável pelo tratamento de dados.^{13,15}

Situações de desequilíbrio de poderes entre o promotor ou investigador e o participante podem ocorrer, dependendo das circunstâncias do ensaio clínico. O Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano aborda expressamente esses riscos e exige que o investigador tenha em consideração todas as circunstâncias relevantes. Assim, destacam-se a possibilidade do potencial participante estar numa situação de dependência institucional ou hierárquica, ou pertencer a um grupo económica ou socialmente desfavorecido, dado que pode influenciar inapropriadamente a decisão do participante.^{2,15} Por isso, um consentimento informado, que reúna todas as condições sob o Regulamento nº 536/2014, pode não ser considerado completamente livre no contexto do RGPD, se existir uma situação clara de desequilíbrio de poderes entre o participante e o promotor ou investigador.¹³

O consentimento não será a base jurídica apropriada na maioria dos casos em estudos clínicos, pelo que devem ser consideradas outras opções, como se apresenta de seguida.^{13,15} Por conseguinte, o EDPB considera que os responsáveis pelo tratamento de dados deverão efetuar uma avaliação particularmente minuciosa das circunstâncias do ensaio clínico, antes de considerar o consentimento do participante como base jurídica para o tratamento de dados pessoais.¹³ De forma idêntica, a CEIC considera que o responsável pelo tratamento dos dados tem de verificar se a forma e circunstâncias da obtenção do consentimento dos titulares respeita todas as exigências do RGPD. Caso tal não se verifique, tem de ser obtido um novo consentimento em conformidade com as disposições do RGPD. Apenas assim, o consentimento do titular dos dados poderá ser utilizado como base jurídica para o tratamento de dados pessoais.¹⁴

b) Exercício de funções de interesse público

De acordo com o nº 1 (alínea e) do Artigo 6º do RGPD, o tratamento de dados pessoais pode ser considerado necessário para o exercício de uma função de interesse público, com base na legislação da UE ou nacional. O Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano define algumas atividades de tratamento de dados que são necessárias para realizar uma tarefa no interesse público, para os propósitos descritos no protocolo aprovado pelas Autoridades. Neste caso, considera-se o interesse público geral da UE de salvaguardar a saúde pública. Em tais situações, a legislação da UE providencia a base jurídica necessária para o tratamento de dados recolhidos no âmbito de ensaios clínicos. O tratamento de dados pessoais no âmbito de ensaios clínicos pode, portanto, ser considerado necessário para o desempenho de uma tarefa realizada para o interesse público.^{12,13,15}

c) Interesses legítimos prosseguidos pelo responsável

Para outras situações, onde a condução do estudo clínico não pode ser considerada como necessária para a realização de tarefas de interesse público, o tratamento de dados pessoais pode ser considerado “necessário para efeito dos interesses legítimos prosseguidos pelo responsável pelo tratamento ou por terceiros, exceto se prevalecerem os interesses ou direitos e liberdades fundamentais do titular”, de acordo com o nº 1(f) do Artigo 6º do RGPD.^{12,13,15}

A base jurídica identificada deverá ser suplementada com a condição para tratamento de categorias especiais sob o Artigo 9º do RGPD, podendo revogar a proibição geral para tratamento de categorias especiais de dados. Assim, dependendo das circunstâncias específicas do ensaio clínico e da base jurídica utilizada, as operações de tratamento de informações sensíveis, puramente para fins de investigação, podem ser enquadradas numa das condições do Artigo 9º do RGPD, como “razões de interesse público na área da saúde pública” (nº 2 (alínea i) do Artigo 9º) ou como “fins de investigação científica” (nº 2 (alínea j) do Artigo 9º).^{12,13,15}

1.4. Implicações do RGPD no Consentimento Informado

No contexto da investigação clínica, importa distinguir o consentimento informado definido pelo Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano² (e, na prática, a todos os estudos clínicos) e o consentimento como base jurídica para o tratamento de dados pessoais estabelecido no RGPD. O consentimento informado necessário, segundo o Regulamento nº 536/2014, é uma condição fundamental para que um sujeito possa participar num determinado ensaio clínico. Este consentimento informado estabelece um padrão ético e uma obrigação processual, que responde sobretudo aos requisitos éticos essenciais dos projetos de investigação que envolvem seres humanos, derivados da Declaração de Helsínquia.^{13,15} No enquadramento dos estudos clínicos, o consentimento informado é, então, uma salvaguarda e não constitui uma base jurídica para o tratamento de dados.^{14,15}

Legalmente, o promotor de um estudo clínico é obrigado a^{2,14}:

- a) “recolher dados fiáveis e robustos, seguindo o protocolo aprovado pelas Autoridades (alínea b) do artigo 3º, do Regulamento nº 536/2014);
- b) comunicar os resultados obtidos (nº 4 e 8 do artigo 37º, do Regulamento nº 536/2014);
- c) elaborar relatórios de segurança (artigos nº 41 a 43, Regulamento nº 536/2014);
- d) submeter-se à supervisão dos Estados-Membros através de inspeções (artigo 78º, do Regulamento nº 536/2014), no âmbito das quais deve ser assegurado o acesso aos relatórios de estudo individuais;
- e) arquivar o dossiê principal do ensaio clínico durante 25 anos e os dossiês médicos dos participantes durante o período prescrito pela legislação nacional (artigo 58º, do Regulamento nº 536/2014)”.

Embora o consentimento informado e esclarecido constitua uma condição essencial para a inclusão de uma pessoa num estudo clínico, o tratamento de dados resultante dessa inclusão é determinado pela provisão de legislação. Por conseguinte, um indivíduo que consente em participar num ensaio clínico terá necessariamente de concordar que os seus dados pessoais serão processados para os fins e nas condições definidas pela legislação.¹⁴ Assim, os participantes

devem ser informados sobre as obrigações legais do promotor que implicam o tratamento dos seus dados pessoais.¹⁵

Caso o promotor pretenda usar os dados recolhidos para quaisquer outros fins, que não os definidos pela legislação, deve obter-se um consentimento específico para esse tratamento de dados. O mesmo se aplica para a permissão de acesso aos formulários de participantes individuais por inspetores de países terceiros.¹⁴ No entanto, de acordo com o Considerando 33, do RGPD, os titulares dos dados poderão dar o seu consentimento para determinadas áreas específicas de investigação, dado que nem sempre é possível identificar todas as finalidades do tratamento de dados pessoais para efeitos de investigação científica no momento de recolha dos mesmos. De salientar que estas áreas de investigação devem estar de acordo com os padrões éticos estabelecidos para a investigação clínica.^{12,14}

1.5. Direitos dos titulares dos dados

De acordo com o RGPD, os titulares dos dados têm direito (a) à informação; (b) à retificação; (c) ao apagamento; (d) à limitação do tratamento; (e) à portabilidade dos dados; (f) à oposição; (g) a consentir o tratamento de dados e retirar o mesmo consentimento; (h) a contactar o Encarregado de Proteção de Dados (EPD); (i) a apresentar uma queixa junto da CNPD, caso os direitos de privacidade sejam violados; e (j) a exigir uma indemnização por danos materiais ou morais incorridos ou sofridos como consequência do tratamento ilícito das suas informações pessoais.^{12,14}

Com efeito, os participantes de um estudo clínico têm o direito de aceder à informação acerca dos dados pessoais que são recolhidos, tratados ou divulgados a terceiros, no contexto do estudo. Por isso, cabe ao responsável pelo tratamento dos dados fornecer uma cópia dos dados pessoais, em fase de tratamento, ao seu titular (Artigo 15º do RGPD). Contudo, de modo a proteger a integridade do estudo, o participante poderá ter acesso aos seus dados pessoais apenas quando o estudo terminar.^{12,14}

Os participantes têm o direito de obter, do responsável pelo tratamento, a retificação de quaisquer dados pessoais que não se encontrem exatos (Artigos

16º e 19º do RGPD) ou a eliminação dos dados pessoais, se os dados em questão já não forem necessários para a finalidade para a qual foram recolhidos (Artigos 17º e 19º do RGPD). Porém, devem compreender que no contexto específico do estudo clínico em que participam, estes direitos poderão não ser aplicáveis.^{12,14}

Pelo direito à limitação do tratamento, os dados do participante poderão ser armazenados, mas não tratados, se este assim o desejar e mediante o contacto ao médico do estudo, ou ao EPD do centro de ensaio, (Artigos 18º e 19º do RGPD). O participante pode, também, requerer que as informações pessoais que forneceu ao médico investigador sejam transmitidos para si, ou para outra pessoa designada por si, como o seu médico pessoal, desde que seja tecnicamente possível (Artigo 20º do RGPD).¹⁴

Os participantes têm, ainda, o direito de se oporem ao tratamento dos dados pessoais em qualquer momento quando, por exemplo, este não está de acordo com os propósitos para os quais foi dado consentimento. A partir desse momento, o responsável cessa o tratamento dos seus dados pessoais, a não ser que apresente razões imperiosas e legítimas que prevaleçam sobre os direitos do titular dos dados (Artigo 21º do RGPD). Por fim, os participantes têm o direito de retirar o consentimento para o tratamento dos seus dados pessoais para o estudo, investigações adicionais, ou ambos, a qualquer momento. Quando o consentimento para a utilização de informações pessoais para o estudo é retirado, o participante não poderá continuar no estudo. Em qualquer um dos casos, os dados que já tenham sido divulgados ou publicados para fins de investigação não podem ser retirados. Portanto, estes podem continuar a ser processados de modo a cumprir com as obrigações legais e regulamentares, ou para outros fins de investigação científica, se permitido pela legislação aplicável.^{12,14}

1.6. Implicações do RGPD nas responsabilidades do promotor

O RGPD define o responsável pelo processamento de dados pessoais como a pessoa ou instituição que, individualmente ou em conjunto com outras, define os fins e os meios através dos quais os dados pessoais são tratados, incluindo informação de saúde.¹² Como o promotor é responsável pela gestão do estudo

clínico⁵, é possível inferir que será também responsável pelo tratamento dos dados pessoais recolhidos no âmbito desse estudo. No contexto da investigação clínica, as instituições responsáveis pelo tratamento de dados pessoais estão obrigadas a designar um EPD, visto que tratam dados sensíveis e, muitas vezes, realizam tratamentos em grande escala relativos ao controlo regular e sistemático dos titulares dos dados. Esta obrigação estende-se às entidades públicas, pelo que os hospitais, que funcionam como centros de ensaio, também têm de ter um EPD.^{12,14} Assim, o EPD de uma organização é a pessoa responsável pela garantia do cumprimento de todas as obrigações legais decorrentes do RGPD.¹⁴

Além das responsabilidades decorrentes do desenvolvimento de investigação clínica, com o surgimento do RGPD, o promotor assume novas responsabilidades relativas ao tratamento de dados pessoais que é feito durante um estudo clínico. Por isso, o promotor em conjunto com o EPD, como responsáveis pelo tratamento de dados pessoais, devem adaptar a organização da instituição, de modo a garantir o cumprimento do RGPD. Do mesmo modo, o promotor deve garantir a informação dos participantes do estudo e a notificação de violações de dados pessoais.

1.6.1. Procedimentos a adotar ao nível das instituições

De acordo com o Princípio da Responsabilidade, os promotores de estudos clínicos devem rever as práticas da organização e adotar as medidas adequadas para garantir e poder comprovar que os tratamentos de dados estão em conformidade com o RGPD. Estas medidas devem, portanto, assegurar um nível de segurança adequado ao tratamento e que garanta, nomeadamente, a confidencialidade e integridade dos dados, prevenindo a destruição, perda e alterações acidentais ou ilícitas, a divulgação ou acesso não autorizados.^{12,14,16}

O RGPD impõe as mesmas obrigações e responsabilidades aos responsáveis pelo tratamento de dados e aos seus subcontratantes, de modo a garantir o mesmo nível de segurança, o que exige o estabelecimento de “Contratos de subcontratação” com determinados requisitos.^{12,14} Nesse sentido, é importante rever os contratos para a subcontratação de serviços, verificando se contêm todos os elementos exigidos pelo regulamento.¹⁶

As instituições envolvidas no processamento de dados pessoais devem documentar detalhadamente as atividades relacionadas com esse tratamento, quer sejam resultantes da obrigação de manter um registo ou relativas a procedimentos internos. Desta forma, a organização pode demonstrar o cumprimento das obrigações impostas pelo RGPD.¹⁶

Também devem ser revistos os procedimentos internos das instituições, de forma a assegurar o exercício dos direitos dos titulares dos dados, considerando as exigências do regulamento quanto à tramitação dos pedidos, sobretudo aos prazos máximos de resposta. Dado que os direitos dos titulares (secção 3.5) foram alargados em relação à lei anterior, as organizações devem manter a informação num formato estruturado, de uso corrente e de leitura automática, quando aplicável. De igual modo, devem estabelecer procedimentos eficazes de comunicação com as entidades a quem transmitem os dados, assegurando o exercício efetivo dos direitos.¹⁶

1.6.2. Informações a fornecer aos participantes

De acordo com o RGPD, os titulares devem ser devidamente informados sobre o tratamento a que os seus dados pessoais serão sujeitos. Portanto, os titulares devem receber informação sobre (a) a base legal para o tratamento de dados; (b) as finalidades do tratamento de dados; (c) o prazo de conservação dos dados; (d) informação detalhada sobre possíveis transferências de dados pessoais para outras organizações ou países terceiros; (e) o nome e o contacto do responsável pelo tratamento, ou do seu representante; (f) contactos do EPD, se aplicável; e (g) os seus direitos, enquanto titular.^{12,14}

Tal como referido anteriormente, o participante que consente em participar num estudo clínico, tem obrigatoriamente de consentir o tratamento de dados pessoais necessário ao cumprimento das obrigações legais do promotor. Ainda assim, deve ser informado também sobre as finalidades desse tratamento.¹⁴

No âmbito dos ensaios clínicos, importa destacar que se entende como apropriado um prazo de conservação dos dados de 25 anos, podendo este ser alargado, quando devidamente justificado, e que os dados irreversivelmente anonimizados podem ser armazenados por um período ilimitado.¹⁴

Os participantes devem ser particularmente informados que os dados do estudo, associados a um código que não permite a sua identificação direta, poderão ser comunicados (a) aos responsáveis pelo tratamento de dados; (b) à CEIC; (c) às Autoridades reguladoras nacionais (Infarmed) ou estrangeiras (EMA e/ou FDA); (d) às Autoridades reguladoras de outros países, em que o tratamento possa estar sob avaliação para aprovação; ou (e) a entidades subcontratadas, que terão as mesmas responsabilidades que o responsável pelo tratamento de dados. De reforçar que a identidade do participante nunca pode ser revelada em quaisquer relatórios ou publicações, resultantes do estudo em que participam, e que todas as pessoas ou entidades com acesso aos dados pessoais estão obrigadas a sigilo profissional.¹⁴

Da mesma forma, os participantes devem ser informados que apenas a equipa de investigação, as comissões de ética e as Autoridades reguladoras poderão ter acesso aos dados pessoais não codificados. Os representantes do promotor, como os monitores e auditores, apenas terão acesso aos dados não pseudonimizados através do investigador, para verificar a correta condução do estudo.¹⁴

O papel do promotor e dos investigadores é essencial na transmissão desta informação aos possíveis participantes de um estudo clínico. Por um lado, o promotor deve assegurar que esta informação é incluída no consentimento informado, ou num documento anexo sobre o tratamento de dados. Por outro lado, o investigador como responsável pela recolha do consentimento informado e esclarecido dos participantes, deve esclarecer as suas dúvidas e instruí-los no sentido de o contactar, caso pretendam exercer os seus direitos.¹⁴

1.6.3. Notificação de violações de segurança

O responsável pelo processamento deve definir procedimentos para lidar com possíveis casos de violação de dados pessoais e estabelecer medidas de reparação, envolvendo o EPD e a eventual notificação à CNPD, se forem suscetíveis de resultar num risco para os direitos dos titulares. Embora nem todas as violações tenham de ser reportadas à CNPD, todas devem ser devidamente documentadas.^{14,16}

Sempre que aplicável, o titular dos dados, neste caso o respetivo participante, também deverá ser informado sobre a violação de dados pessoais. O responsável pelo tratamento deverá descrever a natureza dessa violação e fornecer as informações previstas no regulamento.^{14,16}

Bibliografia

1. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014 da Investigação Clínica, alterada pela Lei n.º 73/2015. *Diário da República*. 2014;pags. 2450-2465.
2. European Parliament and Council of European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014, on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Off J Eur Union*. 2014. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001&from=EN. Accessed 14 July 2014.
3. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: The lay of the land. *Lancet*. 2002;359(9300):57-61. doi:10.1016/S0140-6736(02)07283-5
4. European Medicines Agency. General considerations for clinical trials - ICH Topic E8. *Good Clin Pract J*. 1997;4(4):25-32.
5. Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice - ICH Topic E6 (R2). *ICH Harmon Tripart Guidel*. 2016;5(June):52. doi:10.1056/NEJMp1012246
6. CEIC. Documento Orientador CEIC - Coordenador de estudo. 2013.
7. Home | NOVA CRU. <http://novacru.unl.pt/>. Accessed February 24, 2020.
8. Organization - PTCRIN - Universidade Nova de Lisboa. <http://www.ptcrin.pt/p39-organization-en>. Accessed February 24, 2020.
9. Clinical Trial Services | NOVA CRU. <http://novacru.unl.pt/index.php/services/clinical-trial-services.html>. Accessed February 24, 2020.
10. Ministério das Finanças e da Saúde. Portaria nº 63/2015, de 5 de Março. *Diário da República, 1ª série - Nº45 - 5 Março 2015*. 2015:1-2.
11. European Parliament and Council of European Union and European Commission. The Charter of Fundamental Rights of the European Union. *Off J Eur Communities*. 2000. doi:10.5040/9781509917440.ch-005
12. European Commission. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016, on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC. *Off J Eur Union*. 2016.
13. European Data Protection Board. Opinion 3/2019 concerning the Questions and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation (CTR) and the General Data

Protection regulation (GDPR) (art. 70.1.b)). 2019:1-9.

14. CEIC. Documento CEIC sobre o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD) no contexto da Investigação Clínica. 2018.
15. Directorate-General for Health and Food Safety of European Commission. Questions and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation and the General Data Protection Regulation. 2019:1-476.
16. Comissão Nacional de Proteção de Dados. 10 Medidas para preparar a aplicação do Regulamento Europeu de Proteção de Dados. 2017.

Anexo A – Matriz de classificação do risco

Na tabela 13 encontra-se a matriz de classificação do risco utilizada na elaboração do plano de gestão do risco (secção 5, do Capítulo I).

Tabela 13. Matriz de classificação do risco de acordo com a probabilidade do seu acontecimento e a sua severidade.

		Severidade			
		1	2	3	4
Probabilidade	1	1	2	3	4
	2	2	4	6	8
	3	3	6	9	12
	4	4	8	12	16

■ Risco baixo ■ Risco moderado ■ Risco elevado

Anexo B – Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição Acolhedora



DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos, declara-se que a aluna **Bruna Natividade Fernandes Pereira** realizou um estágio curricular na NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU), que inclui actividades de *Star-up*, Monitorização e Coordenação de Estudos Clínicos. O estágio decorreu entre o dia 30 de setembro de 2019 até ao dia 25 de maio de 2020, perfazendo um total de 437 horas.

Data: 02 de novembro de 2020

Coordenação da NOVA CRU

A handwritten signature in purple ink, reading "Nélia Gouveia".

Prof.ª Doutora Nélia Gouveia

NOVA Medical School
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Nova de Lisboa
Sociedade Civil
Campo Marçoso da Póvoa, 530
1549-056 Lisboa I, Portugal
Tel. 21 8423033

Anexo C – Parecer da Orientadora



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado "*Relatório de Estágio: start-up, monitorização e coordenação de estudos clínicos na Clinical Research Unit da NOVA*" e realizado pela aluna Bruna Natividade, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

O Orientador

Prof. Doutora Nélia Gouveia

Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL
Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Lisboa, 9 de Novembro de 2020